ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ
серия основана в 1996 г.

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Под общей редакцией И.В. Романовского

*Утверждено
Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебника для студентов
учреждений высшего образования
по медицинским специальностям*

Минск
«Новое знание»

Москва
«ИНФРА-М»

2015

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072я73
Б63

А в т о р ы:

И.В. Романовский, В.В. Болтромеюк, Л.Г. Гидранович, О.Н. Ринейская

Р е ц е н з е н т ы:

зав. кафедрой общей и биоорганической химии Гомельского государственного медицинского университета, кандидат химических наук, доцент *А.В. Лысенкова*;
доцент кафедры биологической химии Белорусского государственного университета, кандидат биологических наук, доцент *Н.М. Орел*

Б63 **Биоорганическая** химия : учебник / И.В. Романовский [и др.] ; под общ. ред. И.В. Романовского. — Минск : Новое знание ; М. : ИНФРА-М, 2015. — 504 с. : ил. — (Высшее образование).

ISBN 978-985-475-744-5 (Новое знание).
ISBN 978-5-16-010819-3 (ИНФРА-М, print).
ISBN 978-5-16-102815-5 (ИНФРА-М, online).

Изложены теоретические основы органической химии. Рассмотрены механизмы реакций основных классов органических соединений. При интерпретации строения и реакционной способности природных органических соединений широко использованы квантовохимические и стереохимические представления. Особое внимание уделено соединениям и реакциям, имеющим аналоги в клетке и живом организме, а также их биологической роли.

Для студентов медицинских специальностей учреждений высшего образования. Может быть полезен магистрантам и аспирантам соответствующего профиля.

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072я73

Учебное издание

Высшее образование

Романовский Иосиф Витольдович
Болтромеюк Виктор Васильевич
Гидранович Людмила Григорьевна
Ринейская Ольга Николаевна

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

Подписано в печать 26.01.2015. Формат 70×100 $^{1}/_{16}$. Бумага офсетная. Гарнитура Петербург.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 40,9. Уч.-изд. л. 34,52. Тираж 1700 экз. Заказ №

Общество с ограниченной ответственностью «Новое знание». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/276 от 04.04.2014.
Пр. Пушкина, д. 15, ком. 16, Минск, Республика Беларусь. Почтовый адрес: а/я 79, 220050, Минск, Республика Беларусь. Телефон/факс: (10-375-17) 211-50-38. E-mail: nk@wnk.biz http://wnk.biz

ООО «Научно-издательский центр ИНФРА-М». 127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В, стр. 1
Тел.: (495) 380-05-40, 380-05-43. Факс: (495) 363-92-12. E-mail: books@infra-m.ru http://www.infra-m.ru

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат».
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93
www.oaompk.ru, www.oaoмпк.рф, тел.: 8-495-745-84-28, 8-49638-20-685

ISBN 978-985-475-744-5 (Новое знание)
ISBN 978-5-16-010819-3 (ИНФРА-М, print)
ISBN 978-5-16-102815-5 (ИНФРА-М, online)

© ООО «Новое знание», 2015

Оглавление

Предисловие 10

Список сокращений 12

Введение 13

РАЗДЕЛ I. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Глава 1. Строение, классификация и номенклатура органических соединений 18
1.1. Общая характеристика органических соединений 18
1.2. Классификация органических соединений 19
1.3. Номенклатура органических соединений 25
1.3.1. Заместительная номенклатура 26
1.3.2. Алгоритм составления названия по заместительной номенклатуре ИЮПАК 28
1.3.3. Радикало-функциональная номенклатура 31

Глава 2. Химическая связь и взаимное влияние атомов в молекулах органических соединений 33
2.1. Природа химических связей в органических молекулах 33
2.2. Ковалентная связь 36
2.2.1. Метод валентных связей. Механизмы образования электронных пар 37
2.2.2. Метод молекулярных орбиталей 41
2.2.3. Свойства ковалентной связи 45
2.2.4. Водородная связь 55
2.3. Взаимное влияние атомов в органических молекулах. Пространственные и электронные эффекты 57
2.3.1. Открытые сопряженные системы 57
2.3.2. Системы с замкнутой цепью сопряжения. Ароматичность. Правило Хюккеля 62
2.3.2.1. Ароматичность аренов 63
2.3.2.2. Конденсированные карбоциклические ароматические соединения 67
2.3.2.3. Небензоидные карбоциклические ароматические системы 68
2.3.2.4. Гетероциклические ароматические системы 69
2.3.3. Электронные эффекты 70

Глава 3. Стереоизомерия органических молекул 75
3.1. Конфигурация и конформации ациклических соединений 77
3.1.1. Молекулярные модели. Стереохимические формулы 77
3.1.2. Конфигурация и конформации этана. Проекционные формулы Ньюмена 79
3.1.3. Конформации бутана и замещенных углеводородов 82
3.1.4. Конформации соединений с длинной углеродной цепью 85
3.2. Конформации карбоциклических соединений 86
3.2.1. Конформации циклопропана, циклобутана и циклопентана 86
3.2.2. Конформации циклогексана. Циклогексановое кольцо в биологически важных соединениях 87
3.3. Конфигурационная стереоизомерия 92
3.3.1. Понятие о симметрии молекул. Хиральность 92
3.3.2. Проекционные формулы Фишера 97

3.3.3. Относительная *D*-,*L*-номенклатура стереоизомеров. Рацемические смеси 97
3.3.4. Стереоизомерия молекул с двумя центрами хиральности. σ-Диастереомеры 100
3.3.5. π-Диастереомерия 102
3.3.6. *Цис-транс*-стереоизомерия алициклических соединений 103
3.3.7. *R*-,*S*-Система обозначения конфигурации 104
3.3.8. Методы разделения рацемических смесей 107
3.4. Взаимосвязь стереохимического строения и биологической активности 109

Глава 4. Кислотность и основность органических соединений 113
4.1. Концепция кислотности и основности 113
4.1.1. Протолитическая теория кислот и оснований Брёнстеда — Лоури 113
4.1.2. Качественная оценка кислотности органических соединений 120
4.1.3. Качественная оценка основности органических соединений 128
4.1.4. Амфотерность органических соединений 132
4.2. Теория кислот и оснований Льюиса 133

Глава 5. Общие закономерности реакционной способности органических соединений 136
5.1. Понятие о реакционной способности 136
5.2. Понятия о химическом процессе и механизме органических реакций 139
5.3. Классификация органических реакций 142

РАЗДЕЛ II. БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ УГЛЕВОДОРОДОВ И ИХ МОНОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Глава 6. Реакционная способность алифатических и ароматических углеводородов. Реакции радикального замещения, электрофильного присоединения и замещения 148
6.1. Классификация углеводородов 148
6.2. Реакционная способность алканов и циклоалканов. Реакции радикального замещения 150
6.3. Реакционная способность алкенов и алкадиенов. Реакции электрофильного присоединения 153
6.3.1. Механизм реакций электрофильного присоединения 153
6.3.2. Гидрогалогенирование. Правило Марковникова 153
6.3.3. Гидратация 155
6.3.4. Галогенирование 157
6.3.5. Гидрирование 157
6.3.6. Окисление 158
6.3.7. Особенности реакций присоединения к сопряженным алкадиенам 158
6.4. Реакционная способность ароматических углеводородов. Реакции электрофильного замещения 159
6.4.1. Бензол и его гомологи 159
6.4.2. Галогенирование бензола 160
6.4.3. Нитрование бензола 161
6.4.4. Сульфирование бензола 162
6.4.5. Алкилирование по Фриделю — Крафтсу 163
6.4.6. Ацилирование по Фриделю — Крафтсу 164
6.4.7. Ориентирующее действие заместителей в бензольном кольце 164

Глава 7. Реакционная способность галогенопроизводных углеводородов, спиртов, фенолов, тиолов, аминов. Реакции нуклеофильного замещения и элиминирования ... 166
7.1. Реакционная способность галогенопроизводных углеводородов ... 166
7.1.1. Классификация галогенопроизводных углеводородов ... 166
7.1.2. Реакционные центры галогенопроизводных ... 167
7.1.3. Реакции электрофильного центра. Общие закономерности реакций нуклеофильного замещения ... 168
7.1.4. Механизм реакций нуклеофильного замещения ... 170
7.1.5. Реакции элиминирования ... 172
7.2. Реакционная способность спиртов и тиолов ... 173
7.2.1. Классификация спиртов и тиолов ... 173
7.2.2. Реакционные центры спиртов и тиолов ... 174
7.2.3. Реакции кислотных центров ... 175
7.2.4. Реакции осно́вных центров ... 176
7.2.5. Реакции электрофильного центра ... 177
7.2.6. Реакции элиминирования спиртов ... 180
7.2.7. Реакции нуклеофильного центра ... 181
7.2.8. Реакции окисления ... 182
7.3. Реакционная способность фенолов ... 184
7.3.1. Классификация фенолов ... 184
7.3.2. Реакционные центры фенолов ... 185
7.3.3. Кислотные свойства фенолов ... 185
7.3.4. Окисление фенолов ... 186
7.4. Реакционная способность аминов ... 188
7.4.1. Классификация аминов ... 188
7.4.2. Реакционные центры аминов ... 189
7.4.3. Реакции нуклеофильного центра ... 190
7.4.4. Окисление аминов ... 191
7.4.5. Дезаминирование аминов ... 192

Глава 8. Реакционная способность альдегидов и кетонов. Реакции нуклеофильного присоединения ... 193
8.1. Классификация карбонильных соединений ... 193
8.2. Электронное строение карбонильной группы. Реакционные центры альдегидов и кетонов ... 194
8.3. Реакции осно́вного центра ... 195
8.4. Реакции электрофильного центра ... 196
8.4.1. Реакции восстановления ... 197
8.4.2. Присоединение спиртов ... 198
8.4.3. Реакции присоединения-отщепления ... 200
8.5. Реакции с участием CH-кислотного центра ... 202
8.5.1. Енолизация ... 202
8.5.2. Альдольная конденсация ... 202
8.5.3. Галоформные реакции ... 204
8.6. Реакции полимеризации ... 204
8.7. Реакции окисления ... 205
8.8. Хиноны ... 206

Глава 9. Реакционная способность карбоновых кислот и их функциональных производных. Реакции нуклеофильного замещения ... 208
9.1. Классификация карбоновых кислот ... 208
9.2. Электронное строение карбоксильной группы. Реакционные центры карбоновых кислот ... 212
9.3. Кислотно-осно́вные свойства карбоновых кислот ... 213
9.3.1. Характеристика кислотных свойств карбоновых кислот ... 213
9.3.2. Реакции солеобразования ... 215
9.3.3. Реакции осно́вного центра ... 216
9.3.4. Реакции CH-кислотного центра ... 217
9.4. Декарбоксилирование ... 219
9.5. Реакции электрофильного центра ... 220
9.5.1. Реакции ацилирования ... 220
9.5.2. Реакция этерификации ... 224
9.5.3. Аммонолиз ... 226
9.5.4. Биологические аналоги реакций S_N ... 227

РАЗДЕЛ III. ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Глава 10. Поли- и гетерофункциональность как причина специфических свойств природных органических соединений ... 230
10.1. Особенности химических свойств полифункциональных соединений ... 230
10.2. Гетерофункциональные соединения ... 235
10.2.1. Аминоспирты и аминофенолы ... 235
10.2.2. Гидрокси- и аминокислоты ... 237
10.2.3. Оксокислоты ... 244
10.3. Некоторые гетерофункциональные производные бензола как лекарственные средства ... 248
10.3.1. *п*-Аминобензойная кислота и ее производные ... 248
10.3.2. *п*-Аминофенол и его производные ... 250
10.3.3. Салициловая кислота и ее производные ... 250
10.3.4. Сульфаниловая кислота и ее производные ... 251

Глава 11. Биологически активные гетероциклические соединения ... 254
11.1. Классификация и номенклатура гетероциклических соединений ... 254
11.2. Пятичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами ... 257
11.2.1. Осно́вные и кислотные свойства пятичленных гетероциклов ... 258
11.2.2. Реакции электрофильного замещения ... 260
11.2.3. Гидрирование гетероциклов ... 261
11.2.4. Взаимные превращения пятичленных гетероциклов (с одним гетероатомом) ... 262
11.2.5. Биологически активные производные пятичленных гетероциклов ... 262
11.3. Шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами азота ... 266
11.3.1. Осно́вные свойства шестичленных гетероциклов ... 267
11.3.2. Нуклеофильные свойства шестичленных гетероциклов ... 268
11.3.3. Реакции электрофильного замещения ... 268
11.3.4. Реакции нуклеофильного замещения ... 269

11.3.5. Реакции окисления и восстановления шестичленных гетероциклов 270
11.3.6. Биологически важные производные шестичленных гетероциклов 270
11.4. Конденсированные гетероциклы 274

Глава 12. Алкалоиды. Флавоны и флавоноиды 277
12.1. Алкалоиды 277
12.1.1. Биосинтез алкалоидов в растениях 277
12.1.2. Классификация алкалоидов 278
12.1.3. Общие реакции обнаружения алкалоидов 278
12.1.4. Отдельные представители разных групп алкалоидов 280
12.2. Флавоны и флавоноиды 283
12.2.1. Распространение флавоноидов 284
12.2.2. Классификация флавоноидов 285
12.2.3. Физико-химические свойства флавоноидов 288
12.2.4. Качественные реакции 289
12.2.5. Применение лекарственного сырья и препаратов, содержащих флавоноиды 290

Глава 13. Углеводы 292
13.1. Классификация и биологическая роль углеводов 292
13.2. Моносахариды 293
13.2.1. Классификация. Строение. Стереоизомерия 293
13.2.2. Реакционные центры моносахаридов 297
13.2.3. Цикло-оксо-таутомерия моносахаридов. Аномерия 298
13.2.4. Конформации моносахаридов 304
13.2.5. Реакционные центры циклической формы моносахаридов 306
13.2.6. Реакции электрофильного центра. Гликозиды 306
13.2.7. Реакции ОН-кислотных центров 309
13.2.8. Реакции нуклеофильных центров 309
13.2.9. Реакции восстановления моносахаридов 311
13.2.10. Реакции окисления моносахаридов 311
13.2.11. Реакция образования оснований Шиффа 315
13.2.12. Производные моносахаридов 316
13.3. Олигосахариды 320
13.3.1. Дисахариды 320
13.3.2. Химические свойства дисахаридов 325
13.4. Полисахариды 328
13.4.1. Определение и классификация полисахаридов 328
13.4.2. Гомополисахариды 329
13.4.3. Гетерополисахариды 334
13.5. Понятие о смешанных биополимерах 336
13.5.1. Гликопротеины 336
13.5.2. Протеогликаны 339

Глава 14. Природные аминокислоты 342
14.1. Строение и общая формула протеиногенных аминокислот 342
14.2. Стереоизомерия и номенклатура аминокислот 343
14.3. Классификация протеиногенных аминокислот 346
14.4. Синтез α-аминокислот *in vivo* 348
14.5. Методы получения аминокислот 349

14.6. Химические свойства аминокислот 350
14.6.1. Кислотно-основные свойства и качественные реакции 350
14.6.2. Реакции нуклеофильного центра — аминогруппы 357
14.6.3. Реакции электрофильного центра — карбоксильной группы 358
14.6.4. Химические свойства аминокислот как гетерофункциональных соединений 358

Глава 15. Пептиды и белки 363
15.1. Электронное и пространственное строение пептидной связи 363
15.2. Пептиды 364
15.3. Химические свойства пептидов и белков 366
15.3.1. Реакционные центры пептидов и белков 366
15.3.2. Кислотно-основные свойства 366
15.3.3. Гидролиз пептидов и белков 370
15.4. Искусственный синтез пептидов 370
15.5. Понятие о пептоидах. Биологическая роль пептидов 374
15.5.1. Представители биологически значимых пептидов 375
15.6. Белки 381
15.6.1. Строение и функции белков 382
15.6.2. Кислотно-осно́вные свойства белков 383
15.6.3. Типы связей и взаимодействий, формирующих и стабилизирующих структуру белков 383
15.6.4. Уровни организации белков 385
15.6.5. Фолдинг 396
15.6.6. Денатурация белков 401
15.6.7. Классификация белков 402
15.6.8. Определение первичной структуры пептидов и белков 405

Глава 16. Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты 409
16.1. Биологические функции нуклеиновых кислот 409
16.2. Общий план строения нуклеиновых кислот и составляющие их компоненты 410
16.2.1. Азотистые основания 411
16.2.2. Сахара 413
16.3. Нуклеозиды 413
16.4. Нуклеотиды 416
16.5. Биологическая роль отдельных нуклеотидов 418
16.5.1. Циклические нуклеотиды 419
16.5.2. Нуклеозидполифосфаты. Никотинамидные коферменты 419
16.6. Первичная структура нуклеиновых кислот 422
16.7. Вторичная спиральная структура нуклеиновых кислот. Стэкинг-взаимодействия 423
16.8. Виды РНК 424
16.9. Вторичная структура ДНК 429
16.10. Структурная организация ДНК в клетках эукариот и прокариот 432
16.11. Денатурация, ренатурация и гибридизация 435
16.12. Нарушения, возникающие в ДНК под влиянием факторов окружающей среды 435
16.13. Лекарственные средства на основе модифицированных нуклеиновых оснований. Нуклеозиды-антибиотики 438

Глава 17. Липиды ... 440
17.1. Биологические функции липидов ... 440
17.2. Классификация липидов ... 441
17.2.1. Высшие жирные карбоновые кислоты ... 442
17.2.2. Многоатомные и высшие спирты, входящие в состав липидов ... 444
17.3. Простые липиды ... 446
17.3.1. Воски ... 446
17.3.2. Церамиды ... 447
17.3.3. Триацилглицеролы ... 448
17.4. Сложные липиды ... 453
17.4.1. Фосфолипиды ... 454
17.4.2. Сфингофосфолипиды ... 457
17.4.3. Гликолипиды ... 458
17.4.4. Взаимосвязь строения и биологической функции сложных липидов ... 460
17.4.5. Химические свойства сложных липидов ... 461
17.5. Неферментативное пероксидное окисление липидов. Антиоксидантные системы ... 462
17.6. Эйкозаноиды ... 467
17.6.1. Простагландины ... 469
17.6.2. Тромбоксаны ... 470
17.6.3. Лейкотриены ... 472
17.6.4. Липоксины ... 473
17.7. Стероиды ... 474
17.7.1. Основы стереохимии стероидов ... 474
17.7.2. Классификация и номенклатура стероидов ... 477
17.7.3. Эстрогенные гормоны ... 479
17.7.4. Андрогенные гормоны ... 480
17.7.5. Прегнановые стероидные гормоны ... 481
17.7.6. Желчные кислоты ... 483
17.7.7. Производные холестана ... 484
17.8. Терпены и терпеноиды ... 486
17.8.1. Монотерпены ... 487
17.8.2. Дитерпены и тетратерпены ... 489
17.8.3. Тритерпены. Биогенетическое родство терпенов и стероидов ... 490

Литература ... 492

Указатель ... 493

Предисловие

Биоорганическая химия изучает строение, свойства и механизмы превращений органических веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, в непосредственной связи с их биологическими функциями. Дисциплина занимает важное место в системе естественнонаучного образования специалистов врачебного профиля и в комплексе с биологией, биохимией и биофизикой, физиологией, фармакологией и другими медико-биологическими дисциплинами, способствует формированию знаний об основах молекулярных процессов жизнедеятельности.

Становление биоорганической химии как учебного предмета цикла естественнонаучных дисциплин подготовки врачей началось с 1982 г., после Всесоюзного совещания в г. Суздале заведующих кафедр химических дисциплин совместно с Всесоюзной методической комиссией по преподаванию химических дисциплин в медицинских высших учебных учреждениях (председатель — профессор Н.А. Тюкавкина). Тогда и была утверждена первая программа по биоорганической химии, которая начала изучаться в медицинских университетах вместо органической химии.

Осмысление того, что «жизнь — это особая форма существования биополимерных тел (систем), характеризующихся хиральной чистотой и способностью к самоорганизации и саморепликации в условиях постоянного обмена с окружающей средой веществом, энергией и информацией» (акад. В.И. Гольданский, 1986), делает особо значимой фундаментальную химическую подготовку студентов медицинских университетов.

Цель данного издания — дать студентам знания об общих закономерностях строения, свойствах и механизмах химических превращений основных классов поли- и гетерофункциональных органических соединений, являющихся участниками процессов обмена в клетке и структурными единицами биомакромолекул, которые выступают структурными элементами клетки; показать логику биоорганической науки, изучающей химические процессы как *in vitro*, так и *in vivo*, и, опираясь на современные теоретические концепции органической химии, сформировать умения прогнозировать не только химические свойства, но и биологическую активность соединений.

Важнейшая особенность данного учебного пособия — сочетание медицинской направленности органической химии, необходимой для понимания студентами-медиками биологических и физиологических процессов на молекулярном уровне, с современным уровнем научных достижений в этой области. Весомое место в учебнике отведено главам, посвященным структуре, самоорганизации и биологическим функциям биополимеров (полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот). Особое внимание уделяется липидам, низкомолекулярным биорегуляторам, а также органическим соединениям, применяемым в качестве лекарственных средств, и механизмам их рецепторного действия.

Поскольку в учебных планах медицинских университетов не предусмотрен курс органической химии (кроме фармацевтических специальностей), в учебник включен материал по теоретическим основам строения и реакционной способ-

ности основных классов органических соединений, механизмам их химических превращений. Он имеет биологическую и медицинскую направленность и служит основой для понимания студентами более сложного материала биоорганической химии.

Данный учебник легко может быть адаптирован к модульно-рейтинговой технологии обучения, так как предлагаемый материал разделен на разделы (блоки):

I. Теоретические основы органической химии.

II. Биологически важные реакции углеводородов и их монофункциональных производных.

III. Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности.

Кроме того, он может рассматриваться как один из этапов создания электронного учебника по биоорганической химии, поскольку стремительное внедрение компьютерных технологий в преподавание учебных дисциплин делает весьма актуальным создание электронных учебных изданий, которые могут как использоваться самостоятельно, так и быть интегрированы в интернет-пространство.

В учебнике обобщен многолетний опыт обучения студентов на кафедрах органической и биоорганической химии Белорусского государственного медицинского университета и Витебского государственного медицинского университета (где есть фармацевтические факультеты), Гродненского и Гомельского государственных медицинских университетов — на кафедрах общей и биоорганической химии.

Авторы выражают искреннюю признательность и благодарность рецензентам — кандидату химических наук А.В. Лысенковой и кандидату биологических наук Н.М. Орел, а также своим коллегам за квалифицированное обсуждение нашей работы и полезные советы при ее подготовке к изданию.

Авторы

Список сокращений

АДФ — аденозиндифосфат
АМФ — аденозинмонофосфат
АТФ — аденозинтрифосфат
АФК — активные формы кислорода
A_E — реакции электрофильного присоединения
A_N — реакции нуклеофильного присоединения
A_R — реакции свободнорадикального присоединения
ВЖК — высшие жирные кислоты
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГДФ — гуанозиндифосфат
цАМФ — циклический аденозин-3′,5′-монофосфат
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА — дигидроксифенилаланин
I — индуктивный электронный эффект
КоА — кофермент (коэнзим) А
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛК — липоксины
ЛТ — лейкотриены
M — мезомерный электронный эффект
МО — молекулярные орбитали
$НАД^+$ — окисленный никотинамидадениндинуклеотид
$НАДН+Н^+$ — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
$НАДФ^+$ — окисленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
$НАДФН+Н^+$ — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НК — нуклеиновые кислоты
ПВК — пировиноградная кислота
ПВЖК — полиненасыщенные высшие жирные кислоты
ПГ — простагландины
РНК — рибонуклеиновая кислота
мРНК — матричная РНК
рРНК — рибосомная РНК
тРНК — транспортная РНК
SAM — S-аденозилметионин
S_E — реакции электрофильного замещения
S_N — реакции нуклеофильного замещения
S_R — реакции свободнорадикального замещения
ТХ — тромбоксаны
ФАД — окисленный флавинадениндинуклеотид
$ФАДН_2$ — восстановленный флавинадениндинуклеотид
ЭА — электроноакцепторные заместители
ЭД — электронодонорные заместители

Введение

Биоорганическая химия — фундаментальная наука, изучающая строение и биологические функции важнейших природных органических молекул и, в первую очередь, биомакромолекул и низкомолекулярных биорегуляторов. При этом главное внимание уделяется выяснению закономерностей взаимосвязи между структурой соединений и их биологическим действием.

Область интересов биоорганической химии необычайно широка и захватывает как вещества, выделяемые из объектов живой природы и играющие важную роль в обеспечении процессов жизнедеятельности, так и синтетически получаемые новые органические соединения или модифицированные природные, обладающие биологической активностью. Установление взаимозависимостей между структурой и биологическими эффектами участников процессов обмена и биорегуляторов в организме позволит в перспективе создавать эффективные, избирательные лекарственные средства, обладающие способностью изменять интенсивность и направленность данных процессов и управлять такими биопроцессами, как рост и деление клеток, регенерация, воспаление, апоптоз, возбудимость и болевая чувствительность, деятельность эндокринной и нервной систем, злокачественный рост и др.

Становление биоорганической химии как самостоятельной науки происходило в конце 1950-х — начале 1960-х гг., когда основными объектами исследований химии природных соединений и биологии стали четыре класса органических соединений, играющих важнейшую роль в жизнедеятельности клеток и организма, — белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды и липиды. Возникновение и формирование биоорганической химии как науки связано с выдающимися достижениями химии природных соединений: определение строения и искусственный синтез Ф. Сенгером (1953–1956) полипептидного гормона инсулина; искусственный синтез Дю Виньо (1953) полипептидного гормона гипофиза вазопрессина; открытие Л. Полингом (1954) α-спирали как одного из главных элементов полипептидной цепи в белках; установление А. Тоддом (1957) химического строения нуклеотидов и первый синтез динуклеотида; расшифровка М. Ниренбергом, Р. Холли и Х. Кораной генетического кода (1967); расшифровка структуры и синтез Р. Вудвордом (1960–1966) некоторых сложных природных соединений (хинин, кортизол, хлорофилл, резерпин, тетрациклин, цефалоспорин и др.).

Последующее развитие биоорганической химии связано с исследованием структуры и биологической роли ряда природных соединений: алкалоидов, стероидов, антибиотиков, простагландинов и низкомолекулярных биорегуляторов. В настоящее время пристальное внимание химики-биоорганики уделяют изучению взаимосвязи пространственной структуры и биологической функции биомакромолекул — нуклеиновых кислот и белков. Кроме того, интенсивно исследуются углеводы, в том числе полисахариды и их комплексы с белками, а также липиды и важнейшие производные липидов — оксилипины, простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, не только как компоненты биологических мембран, но и как важные биологически активные вещества и лекарственные средства.

Более двухсот лет назад М.В. Ломоносов предвидел, что «медик без довольного познания химии совершенен быть не может» («Слово о пользе химии», 1751). Это утверждение особенно значимо в наше время, когда стало очевидно, что взаимодействия с участием сигнальных биологически активных молекул управляют процессами жизнедеятельности, что вся программа жизнедеятельности клетки закодирована на молекулярном генетическом уровне — в последовательности нуклеотидов в структуре нуклеиновых кислот, а в реализации этой программы основную роль выполняют белки — ферменты. От стабильности генома и систем реализации закодированной информации зависят надежность передачи наследственной информации и состояние здоровья индивида. Познание процессов жизнедеятельности, логики живого на молекулярном уровне — это та основа, на которой должна строиться вся последующая медико-биологическая, клиническая и профилактическая подготовка врача.

Изучение химических дисциплин должно быть тесно увязано и интегрировано с другими дисциплинами медико-биологического профиля, исследующими молекулярные процессы, лежащие в основе жизнедеятельности организмов и протекающие с участием органических химических молекул. Еще А. Ленинджер, известный американский ученый и педагог, автор фундаментального учебника «Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки», говорил, что «все живые объекты состоят из неживых молекул». Если эти молекулы выделить и изучить, то оказывается, что их строение и свойства подчиняются всем физическим и химическим законам, определяющим поведение неживого вещества. Очевидно, что в основе любого биологического явления лежит определенный физико-химический процесс. Но вместе с тем следует подчеркнуть, что материальная основа жизни не может сводиться ни к каким, даже самым сложным химическим образованиям и их превращениям, так как живые организмы обладают рядом специфических свойств.

Реакции органических веществ в пробирке (*in vitro*) представляют собой сложные многостадийные процессы. Биологические же процессы, которые протекают только в живых системах — бактериях, клетках (*in vivo*) — являются значительно более сложными, так как, согласно А. Ленинджеру:

- осуществляются с участием органических веществ, имеющих, как правило, особый уровень пространственной организации;
- характеризуются высокой специфичностью, так как протекают с участием молекул ферментов и в силу этого отличаются очень высокой скоростью;
- для их протекания (активации) необходимы сигнальные молекулы и энергия аденозинтрифосфата (АТФ) или гуанозинтрифосфата (ГТФ);
- биологические процессы саморегулируются, в том числе и с участием генома клетки, и направлены на поддержание гомеостаза в условиях постоянного взаимодействия и обмена с окружающей средой.

Кроме того, биологические процессы имеют и другие особенности, например способность к самоорганизации и самообновлению, к росту и развитию, к самовоспроизведению.

Так в чем же разница между химическими и биологическими процессами? В первую очередь следует учитывать, что в ходе химических процессов в органических молекулах подвергается изменению ограниченное число реакционных центров — обычно один. И в то же время сложные по структуре макромолекулы биополимеров — белков или нуклеиновых кислот — имеют большое число функциональных групп (–NH–, $-NH_2$, –COOH, –OH, >CO, –SH, =N– и т.д.), в которых есть разные реакционные центры, привносящие в молекулу присущие им характерные химические свойства. Однако очевидно и то, что у природных макромолекул появляются новые качества, которые известный российский биохимик Б.Д. Березин называет «функциями». Эти «функции» обусловлены особенностями пространственной организации макромолекул, а также, достаточно часто, образованием надмолекулярных структур. В результате макромолекулы биополимеров, стремясь к термодинамически выгодному состоянию, самопроизвольно приобретают различные конформации: α-спирали, β-складчатые слои, двойные спирали, глобулы и другие структуры, имеющие внешнюю гидрофильную поверхность (обращенную в водную среду) и внутреннюю гидрофобную часть, представленную каналами, впадинами и полостями разной формы. Это приводит к маскировке большинства реакционных центров, чаще всего углеводородными фрагментами, и к существенному снижению их реакционной способности.

Таким образом, сложная форма биомакромолекул и их ансамблей, защита гидрофильных реакционных центров гидрофобными углеводородными радикалами, необходимость в энергии активации накладывают ограничения на протекание в живых клетках чисто химических реакций. Назовем лишь некоторые из таких реакций: неферментативное гликозилирование белков углеводами, перекисное окисление липидов и некоторые менее изученные реакции.

Биохимические реакции протекают с участием биокатализаторов — ферментов, поэтому протекают лишь определенные, а не все теоретически возможные химические реакции. Причем эти реакции значительно (в сотни и тысячи раз) ускоряются, хотя в организме человека большинство из их протекает при pH, близкой к нейтральной (7,34 ± 0,2), температуре тела 36,6 °С и нормальном атмосферном давлении; многие биологические и ферментативные процессы нуждаются в энергии АТФ. Ферментативные реакции протекают почти со 100%-ным выходом и без образования побочных продуктов. Это возможно благодаря способности фермента на молекулярном уровне «узнавать» свой субстрат, который образует комплементарное переходное состояние с активным центром фермента, и тому, что в процессах метаболизма в клетке принимают участие, как правило, только субстраты с определенной конфигурацией.

Особенностью биоорганического подхода к изучению процессов жизнедеятельности является использование молекулярных моделей — синтетических пептидов, нуклеотидов, других биологически значимых молекул и биорегуляторов, их модифицированных аналогов, проведение исследований как *in vivo*, так и *in vitro*. Такой подход позволяет рассматривать отдельно параметры, которые

в биологических системах находятся в едином целом, что затрудняет выявление закономерностей и корреляций.

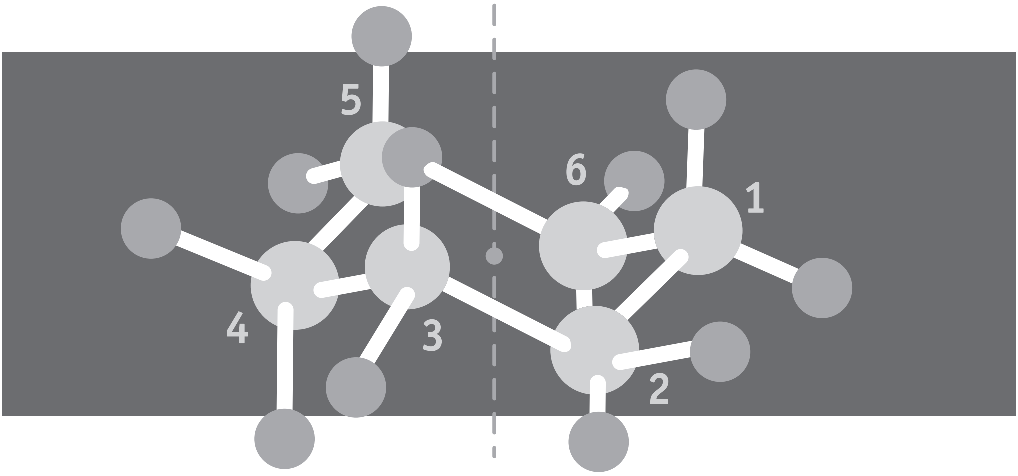
Таким образом, биоорганическая химия — тот «молекулярный химический инструмент», который в комплексе с подходами других медико-биологических дисциплин (биохимией, фармакологией, нормальной физиологией и др.) позволяет не только узнать, но и понять, почему клетка, ее структуры, макромолекулы, биорегуляторы устроены и функционируют именно так, а не иначе.

Врач должен знать физико-химические свойства и структуру соединений, так как они определяют особенности распределения в организме и механизм действия лекарственных средств, бóльшая часть которых — органические соединения.

Лекарственные средства — это химические вещества с особенной пространственной организацией и химическими свойствами, благодаря которым они способны специфически взаимодействовать с определенными структурами клетки и изменять течение биохимических и физиологических процессов в организме человека, поэтому одной из важнейших задач биоорганической химии является создание лекарств, аналогов естественных биорегуляторов или антиметаболитов, позволяющих управлять процессами жизнедеятельности.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что основная цель изучения биоорганической химии — формирование системных знаний о взаимосвязи между пространственным строением, термодинамической устойчивостью, химическими свойствами и функциями природных органических соединений, являющихся метаболитами и структурными компонентами биологических макромолекул и биорегуляторами.

Раздел I



ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ГЛАВА 1. СТРОЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.1. Общая характеристика органических соединений

В настоящее время известно более 10 млн органических соединений, как выделенных из живых организмов, так и полученных синтетически. Это обусловлено рядом особенностей органических веществ:

- способностью атомов углерода, расположенного в IV группе 2-го периода периодической системы Д.И. Менделеева, образовывать ковалентные связи как друг с другом, так и с атомами других элементов (O, N, S, P). Связи между атомами могут быть одинарными и кратными (двойными, тройными).

Атомы углерода могут образовывать как цепи (линейные или разветвленные), так и циклы (трех-, четырех-, пяти- и шестичленные, макроциклы), в которых, кроме атомов углерода, могут находиться и гетероатомы (O, N, S, P и др.);

- органическим соединениям присуще явление изомерии, т.е. наличия у соединений определенного состава двух или большего числа изомеров.

Изомеры — это химические соединения, имеющие одинаковый атомный состав, т.е. одну аналитическую формулу, одинаковую молекулярную массу, но отличающиеся друг от друга структурной формулой и свойствами. Число изомеров быстро растет с увеличением числа атомов углерода в молекуле, например, известно 5 изомеров гексана C_6H_{14}, для октана C_8H_{18} число возможных изомеров уже 18, для декана $C_{10}H_{22}$ — 75, а для эйкозана $C_{20}H_{42}$ — более 300 тыс.

Соединение с молекулярной формулой C_3H_6O имеет девять структурных изомеров (ацетон, пропионовый альдегид, оксид пропилена, триметилен оксид, аллиловый спирт, метилвиниловый эфир, циклопропанол и два стереоизомера 2-метилоксирана), которые относятся к различным классам соединений. В данном случае изомерия молекул обусловлена изменением строения углеродной цепи, положением атома кислорода в ней и наличием разных функциональных групп. Причины изомерии и типы изомеров могут быть разными: скелетная изомерия, пространственная изомерия (конфигурационная и конформационная), таутомерия и др.

Органические соединения отличают ковалентный характер и низкая полярность главных химических связей C–C, C–H и C–X, где X — контактный атом функциональной группы, который непосредственно связан с атомом углерода. Так, в спиртах C–OH, аминах $C–NH_2$, сульфокислотах $C–SO_2OH$ химическая связь атома углерода с контактными атомами (O, N, S) ковалентная и слабо полярная.

Низкая полярность ковалентных химических связей приводит к коренным различиям органических и неорганических соединений.

Органические вещества — слабые электролиты или вообще не проводят электрический ток, например моносахариды. Молекулы органических соединений по связям С–С, С–Н и С–Х в растворах практически не диссоциируют.

Прочность ковалентных связей С–С, С–Н и С–Х и малая степень их диссоциации объясняют низкую реакционную способность органических соединений по сравнению с неорганическими.

Первой стадией химических реакций с участием органических соединений часто является присоединение иона (протона, гидроксид аниона и др.) к нейтральной молекуле и она протекает медленно. Такие реакции обычно нуждаются в кислотном или основном катализе или требуют условий, приводящих к образованию активных частиц — свободных радикалов.

Современная органическая химия природных соединений является химией конфигурационной и конформационной. На протекание химических процессов с участием органических молекул и характер образующихся продуктов важное влияние оказывают также электронные и пространственные эффекты.

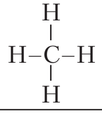
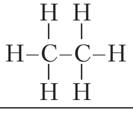
1.2. Классификация органических соединений

В состав организма человека входят в основном 24 элемента периодической системы химических элементов. Однако масса четырех из них: водорода, кислорода, углерода и азота — составляет более 99 % от общей массы тела человека. Эти элементы называют элементами-органогенами.

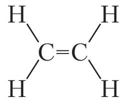
Атомы элементов-органогенов образуют друг с другом в молекулах органических соединений строго определенное количество связей согласно их валентности. Порядок связей атомов в молекуле показывают с помощью ***структурных (графических) формул***, в которых каждая химическая связь между атомами обозначается черточкой (табл. 1.1). Если два атома образуют между собой только одну химическую связь, то она называется *одинарной*, если несколько связей, то они называются *кратными* (двойными, тройными) и в структурных формулах изображаются несколькими черточками (двумя, тремя).

Таблица 1.1

Молекулярные и структурные формулы некоторых углеводородов

Название соединения	Молекулярная формула	Структурная формула
Метан	CH_4	
Этан	C_2H_6	

Окончание табл. 1.1

Название соединения	Молекулярная формула	Структурная формула
Этен	C_2H_4	
Этин	C_2H_2	H–C≡C–H

В органических соединениях атомы водорода всегда одновалентные, т.е. образуют только одну химическую связь с другими атомами, атомы кислорода двухвалентные, т.е. образуют две (в редких случаях — три) химические связи, атомы азота, как правило, трехвалентные, атомы углерода всегда четырехвалентные. Если все связи атома углерода одинарные, то максимально в молекуле атом углерода может быть связан с четырьмя другими атомами. Такой атом углерода называется *насыщенным*.

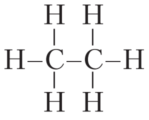
Насыщенный атом углерода, который образует одну связь с другим атомом углерода и три связи с атомами водорода или атомами других элементов, называется *первичным* атомом углерода. *Вторичный* и *третичный* атомы углерода связаны соответственно с двумя и тремя другими атомами углерода. Атом углерода, который образует одинарные связи с четырьмя другими атомами углерода, называется *четвертичным*. Например:

первичный атом углерода; вторичный атом углерода; третичный атом углерода; четвертичный атом углерода

Углеводороды, содержащие только насыщенные атомы углерода, называются *насыщенными* или *предельными*.

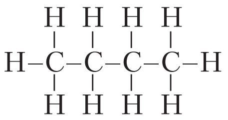
Атом углерода, образующий кратные связи, связан с меньшим числом атомов (двумя, тремя) и поэтому называется ненасыщенным. Соединения, содержащие кратные связи, называются *ненасыщенными* или *непредельными*.

В структурных формулах химические связи водорода с другими атомами часто не обозначаются черточками. Вместо этого с помощью нижнего индекса указывается число атомов водорода, связанных с данным атомом (индекс 1 не пишется). Например:

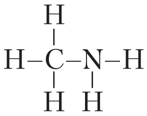


или $CH_3–CH_3$

этан

 или $CH_3–CH_2–CH_2–CH_3$

бутан

 или $CH_3–NH_2$

метиламин

Большинство органических молекул состоит из двух частей:

- фрагмента, который в ходе реакции не подвергается изменениям (как правило, углеродный скелет);
- атома (группы атомов), участвующего в химических превращениях.

Органические соединения классифицируют по строению углеродного скелета и по функциональным группам.

Простейшие органические соединения — это ***углеводороды*** — вещества, в состав молекул которых входят только углерод и водород. По строению углеродного скелета органические соединения делятся на два типа — ациклические и циклические (рис. 1.1).

Ациклические (алифатические) углеводороды — это соединения с открытой незамкнутой углеродной цепью. Они могут быть насыщенными (алканы) либо ненасыщенными (табл. 1.2).

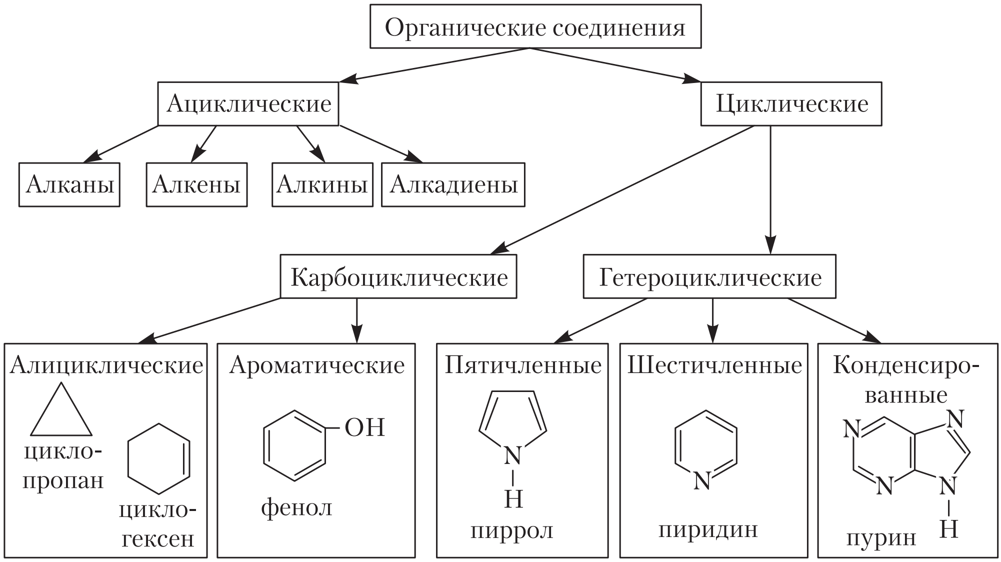


Рис. 1.1. Классификация органических соединений в зависимости от строения углеродного скелета

Таблица 1.2

Представители ациклических углеводородов

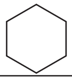
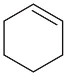
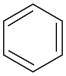
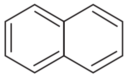
Название класса	Представитель	
	Формула	Название
Алканы	$CH_3–CH_3$	Этан
	$CH_3–CH_2–CH_3$	Пропан
Алкены	$CH_2=CH_2$	Этен (этилен)
	$CH_3–CH=CH_2$	Пропен
Алкины	$CH\equiv CH$	Этин (ацетилен)
	$CH_3–C\equiv CH$	Пропин
Алкадиены	$CH_2=C=CH_2$	Аллен (пропадиен)
	$CH_2=CH–CH=CH_2$	Бутадиен-1,3

Циклические углеводороды — это соединения с замкнутой цепью атомов. В зависимости от природы атомов, составляющих цикл, они делятся на карбоциклические и гетероциклические соединения.

Карбоциклические соединения содержат в цикле только атомы углерода и подразделяются на две существенно различающиеся по химическим свойствам группы: алифатические циклические (алициклические) и ароматические углеводороды (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Представители карбоциклических углеводородов

Название класса	Представитель	
	Формула	Название
Алициклические насыщенные углеводороды		Циклогексан
Алициклические ненасыщенные углеводороды		Циклогексен
Ароматические углеводороды (арены)		Бензол
		Нафталин

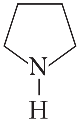
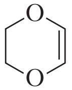
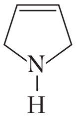
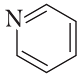
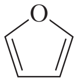
Алициклические соединения по свойствам существенно не отличаются от соединений с открытой цепью и тоже могут быть насыщенными либо ненасыщенными.

Ароматические углеводороды (арены) содержат ненасыщенные циклы особого характера, вследствие чего их свойства существенно отличаются от свойств остальных углеводородов.

Гетероциклические соединения, помимо атомов углерода, в цикле содержат один или несколько атомов других элементов (азота, серы, кислорода). Они также подразделяются на несколько групп: насыщенные, ненасыщенные и ароматические (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Представители гетероциклических углеводородов

Название класса	Структурная формула и название соединения	
Насыщенные углеводороды	этиленоксид	 пирролидин
Ненасыщенные углеводороды	 1,4-диоксен	 пирролин
Ароматические углеводороды	 пиридин	 фуран

Остальные органические соединения можно рассматривать как производные углеводородов, полученные путем введения в состав их молекул функциональных (характеристических) групп (табл. 1.5).

Функциональная группа — это атом или группа атомов (не углеводородного характера), которые определяют принадлежность соединения к соответствующему классу и отвечают за его химические свойства. Различают моно-, поли- и гетерофункциональные соединения.

Таблица 1.5

Функциональные группы и основные классы производных углеводородов

Функциональная группа		Название класса, общая формула
формула	название	
–F, –Cl, –Br, –I (Hal)	Фтор, хлор, бром, иод (галоген)	Галогенопроизводные, R–Hal
–OH	Гидроксильная	Спирты R–OH, фенолы Ar–OH
–OR	Алкоксильная	Простые эфиры, R–O–R
–SH	Тиольная	Тиолы (меркаптаны), R–SH
–SR	Алкилтиольная	Сульфиды (тиоэфиры), R–S–R
–S–S–	Дисульфидная	Дисульфид, R–S–S–R
$-S(=O)_2-OH$	Сульфоновая	Сульфокислоты, $R-S(=O)_2-OH$

Окончание табл. 1.5

Функциональная группа		Название класса, общая формула
формула	название	
$-NH_2$	Аминогруппа	Амины первичные, $R-NH_2$
$-N(=O)\rightarrow O$	Нитрогруппа	Нитросоединения, $R-N(=O)\rightarrow O$
$-C\equiv N$	Цианогруппа	Нитрилы, $R-C\equiv N$
$-C(=O)H$	Карбонильная (альдегидная)	Альдегиды, $R-C(=O)H$
$-C(=O)-$	Карбонильная (кетонная)	Кетоны, $R-C(=O)-R$
$-C(=O)OH$	Карбоксильная	Карбоновые кислоты, $R-C(=O)OH$
$-C(=O)OR$	Алкоксикарбонильная	Сложные эфиры, $R-C(=O)OR$
$-C(=O)NH_2$	Карбоксамидная	Амиды, $R-C(=O)NH_2$
$-C(=O)-O-C(=O)-$	Карбоангидридная	Ангидриды, $R-C(=O)-O-C(=O)-R$

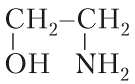
Монофункциональные соединения содержат только одну функциональную группу. Например:

H_3C-CH_2OH	$H_3C-C(=O)OH$	$H_3C-CH_2-NH_2$
этанол	этановая кислота	этанамин

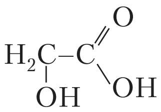
Полифункциональные соединения содержат несколько одинаковых функциональных групп. Примеры полифункциональных соединений:

$HO-CH_2-CH_2-OH$	$HO-C(=O)-C(=O)-OH$	$H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$
этандиол-1,2 (этиленгликоль)	этандиовая (щавелевая) кислота	этандиамин-1,2 (этилендиамин)

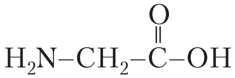
Гетерофункциональные соединения содержат несколько разных функциональных групп.



2-аминоэтанол-1



2-гидроксиэтановая кислота



2-аминоэтановая кислота

Биологически активные соединения в большинстве своем являются гетерофункциональными.

Существуют и полигетерофункциональные соединения, содержащие одновременно разное количество разных и одинаковых функциональных групп (например, глюкоза содержит одну карбонильную и пять гидроксильных групп).

Соединения любого класса можно расположить в ***гомологический ряд***, представляющий собой группу родственных органических соединений, обладающих однотипной структурой, а поэтому и сходными химическими свойствами. Каждый последующий член гомологического ряда отличается от предыдущего на одну метиленовую группу $-CH_2-$, называемую ***гомологической разностью***.

Состав молекул всех членов гомологического ряда выражается одной *общей формулой*, например: общая формула гомологического ряда алканов — C_nH_{2n+2}, алкенов — C_nH_{2n}, алкинов — C_nH_{2n-2} (n — число атомов углерода в молекуле).

Гомологические ряды могут быть построены для всех классов органических соединений. Зная свойства одного из членов гомологического ряда, можно предсказать свойства других представителей данного класса соединений.

1.3. Номенклатура органических соединений

Номенклатура органических соединений — это система терминов и правил, определяющих индивидуальное название органического соединения. Исторически первой была так называемая *тривиальная номенклатура* (от лат. trivialis — обыкновенный, обыденный). Тривиальные названия многих соединений сохранились и по сей день. Они отражают, как правило, природные источники или способы получения, отличительные свойства и области применения органических соединений. Например, лактоза (от лат. lactum — молоко), или молочный сахар, выделена из молока, пальмитиновая кислота — из пальмового масла, глюкоза получила свое название благодаря вкусу (от греч. glycys — сладкий), пировиноградная кислота получена пиролизом виноградной кислоты. Название аскорбиновой кислоты связано с областью ее применения (от лат. skorbut — цинга и греч a — отрицание).

Таким образом, представить строение вещества, а значит, и описать его химические свойства на основании тривиального названия нельзя.

1.3.1. Заместительная номенклатура

По мере развития органической химии и в связи с лавинообразным увеличением количества изученных и впервые синтезированных веществ возникла потребность разработать такую номенклатуру органических соединений, с помощью которой можно было бы однозначно отобразить структуру сколь угодно сложного органического вещества и, наоборот, по его названию восстановить структурную формулу.

Для решения этой задачи ИЮПАК (IUPAC — International Union of Pure and Applied Chemistry — Международный союз теоретической и прикладной химии) разработал систематическую номенклатуру, принятую всем международным научным сообществом. Она состоит из правил и терминов для описания особенностей структуры органических соединений. Правила ИЮПАК включают восемь типов номенклатур, наиболее употребительная из них — заместительная номенклатура. Несколько реже применяется радикало-функциональная номенклатура.

Образование названий по заместительной номенклатуре основано чаще всего на принципе замещения, т.е. каждое соединение рассматривается как неразветвленный линейный или циклический углеводород, называемый родоначальной структурой или главной цепью. К главной цепи вместо некоторых атомов водорода присоединены заместители (углеводородные остатки или функциональные группы). В молекуле вещества может быть одновременно несколько углеводородных остатков и (или) функциональных групп (как одинаковых, так и разных).

Название соединения представляет собой составное слово, корень которого включает название родоначальной структуры, суффикс отражает степень насыщенности (наличие двойных или тройных связей), приставки и окончания указывают характер, число и местонахождение заместителей.

Заместители подразделяются на два типа:

- заместители первого типа — их названия указываются только в приставках;
- заместители второго типа (табл. 1.6) — заместители, названия которых указывают в приставке, суффиксе или окончании (для заместителей данного типа существует порядок старшинства).

Названия функциональных групп первого типа:

- $–NO_2$ — нитро-;
- –OR — алкокси-;
- –F, –Cl, –Br, –I — фтор-, хлор-, бром-, иод-;
- –R — алкил.

Названия углеводородных остатков, или органических радикалов (R), указываются только в приставках.

Органический радикал — остаток молекулы углеводорода, у которой удален один или несколько атомов водорода. В зависимости от количества недостающих атомов водорода радикал может быть одно- (табл. 1.7), двух- и трехвалентным.

Если атом водорода отщеплен от любого из первичных атомов углерода, образуется нормальный радикал (*н*-), от вторичного атома углерода — вторичный радикал (*втор*-), от третичного атома углерода — третичный радикал (*трет*-).

Таблица 1.6

Приставки и суффиксы (окончания) для обозначения некоторых функциональных групп второго типа

Формула функциональной группы	Название группы	
	Приставка	Суффикс (окончание)
$-(C)OOH$*	—	-овая кислота
$-COOH$	карбокси-	-карбоновая кислота
$-SO_3H$	сульфо-	-сульфокислота
$-C(=O)-OR$	алкоксикарбонил-	-оат**
$-C(=O)-Hal$	галогеноформил-	-оилгалогенид
$-C(=O)-NH_2$	карбомоил-	-амид
$-C\equiv N$	циано-	-нитрил
$-(C)(=O)-H$	формил-	-аль
$>C=O$	оксо-	-он
$-OH$	гидрокси-(окси)	-ол
$-SH$	меркапто-	-тиол
$O-OH$	гидроперокси-	-гидропероксид
$-NH_2$	амино-	-амин
$=NH$	имино-	-имин

* Атом углерода, заключенный в скобки, входит в состав родоначальной структуры.
** Перед корнем ставится название радикала.
Примечание. Функциональные группы даны в порядке убывания их старшинства.

Таблица 1.7

Названия некоторых одновалентных углеводородных радикалов

Полуструктурная формула	Название (краткое обозначение)
CH_3-	Метил (Me)
CH_3-CH_2-	Этил (Et)
$CH_3-CH_2-CH_2-$	Пропил (Pr)
$CH_3-CH(CH_3)-$	Изопропил (i-Pr)

Окончание табл. 1.7

Полуструктурная формула	Название (краткое обозначение)
$CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}$	Бутил (Bu)
$CH_3{-}CH_2{-}\underset{\substack{\vert \\ CH_3}}{CH}{-}$	*втор*-Бутил (s-Bu)
$CH_3{-}\underset{\substack{\vert \\ CH_3}}{CH}{-}CH_2{-}$	Изобутил (i-Bu)
$CH_3{-}\underset{\substack{\vert \\ CH_3}}{\overset{\substack{CH_3 \\ \vert}}{C}}{-}$	*трет*-Бутил (t-Bu)
$CH_2{=}CH{-}$	Винил, этенил
$CH_3{-}CH{=}CH{-}$	Пропенил
$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}$	Аллил
$CH_2{=}\underset{\substack{\vert \\ CH_3}}{C}{-}$	Изопропенил
$HC{\equiv}C{-}$	Этинил
$C_6H_5{-}$	Фенил
$CH_3{-}C_6H_4{-}$	Толил (*о*-, *м*-, *п*-)
$C_6H_5CH_2{-}$	Бензил

Одновалентные радикалы алифатического ряда принято называть алкилами (Alk), ароматического ряда — арилами (Ar).

1.3.2. Алгоритм составления названия по заместительной номенклатуре ИЮПАК

Составление названия органического соединения по заместительной номенклатуре исходя из структурной формулы осуществляют по следующему алгоритму.

1. Определяют заместители и функциональные (характеристические) группы. Если в молекуле имеются разные функциональные группы, то выбирают старшую функциональную группу, название которой отражается в окончании (суффиксе).

2. Определяют родоначальную структуру — главную углеводородную цепь или циклическую структуру. Для ациклических соединений главная цепь выбирается по следующим критериям:

- ❐ содержит максимальное число функциональных групп второго типа;
- ❐ содержит максимальное число кратных связей;
- ❐ содержит максимальное число атомов углерода;
- ❐ содержит максимальное число функциональных групп первого типа и углеводородных радикалов.

Каждый последующий критерий используется только в том случае, если предыдущий не определен однозначно (или в молекуле отсутствуют указанные структурные элементы).

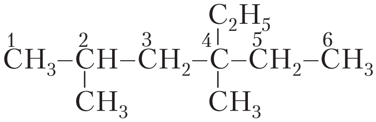
3. Проводят нумерацию атомов главной цепи так, чтобы старшая функциональная группа получила наименьший номер. Если это правило не позволяет выбрать однозначно направление нумерации (справа налево или слева направо) либо отсутствует старшая функциональная группа, то цепь нумеруют таким образом, чтобы кратные связи, а при их отсутствии другие заместители получили наименьшие номера. Если и этот подход не позволяет выбрать однозначную нумерацию, то цепь нумеруют так, чтобы числа, указывающие положение заместителей, образовали наименьшую числовую совокупность (последовательность). Из двух совокупностей меньшей считается та, в которой первое отличающееся число меньше: например, совокупность 1, 2, 7, 8, 10 меньше совокупности 1, 3, 4, 9, 10.

4. Определяют название родоначальной структуры и старшей функциональной группы. Степень насыщенности родоначальной структуры отражают суффиксами: ***-ан*** — насыщенный углеродный скелет; ***-ен*** — наличие двойной связи; ***-ин*** — наличие тройной связи.

5. Определяют названия заместителей, обозначаемых приставками. Если заместители разные, то их перечисляют в алфавитном порядке.

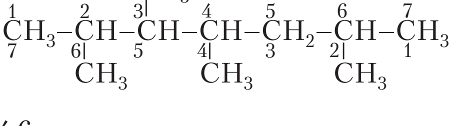
Положение каждого заместителя и каждой кратной связи указывают числом, соответствующим номеру атома углерода, с которым связан заместитель (для кратной связи указывают наименьший номер). Числа ставят перед приставками и после суффиксов или окончания. Если в соединении имеется несколько одинаковых заместителей или кратных связей, то перед соответствующим обозначением ставится умножающий префикс — ***ди-***, ***три-***, ***тетра-*** и т.д. (при наличии одного заместителя числовой префикс не требуется).

Приведем примеры названий некоторых углеводородов и гетерофункциональных соединений по систематической номенклатуре ИЮПАК:



2,4-диметил-4-этилгексан

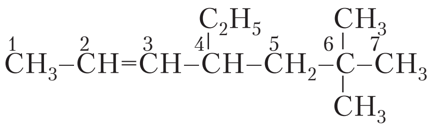
Заместители Главная цепь



2,3,4,6-тетраметилгептан

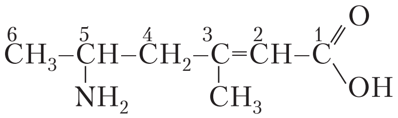
Заместители Главная цепь

Нумерацию атомов углерода главной цепи в этом соединении осуществили слева направо, так как образующаяся при этом совокупность номеров положений заместителей (2, 3, 4, 6) меньше аналогичной совокупности при нумерации справа налево (2, 4, 5, 6).



6,6-диметил-4-этилгептен-2

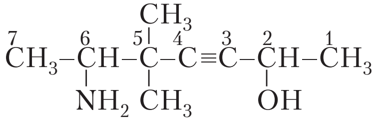
Заместители — 6,6-диметил-4-этил; Главная цепь и степень ее насыщенности — гептен-2



5-амино-3-метилгексен-2-овая кислота

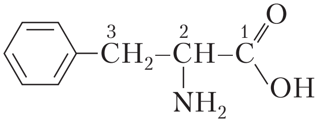
Заместители — 5-амино-3-метил; Главная цепь и степень ее насыщенности — гексен-2; Окончание, определяемое старшей функциональной группой — -овая кислота

Для окончаний ***-овая кислота*** или ***-аль*** положение карбоксильной и альдегидной групп можно не указывать, так как они всегда находятся в начале цепи. Примеры:

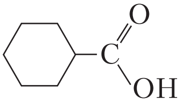


6-амино-5,5-диметилгептин-3 -ол-2

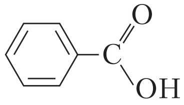
Заместители — 6-амино-5,5-диметил; Главная цепь и степень ее насыщенности — гептин-3; Окончание, определяемое старшей функциональной группой — -ол-2



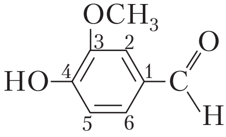
2-амино-3-фенилпропановая кислота



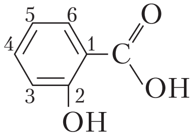
циклогексанкарбоновая кислота



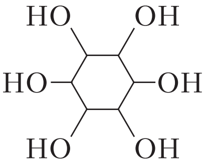
бензойная кислота



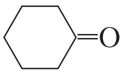
4-гидрокси-3-метоксибензальдегид



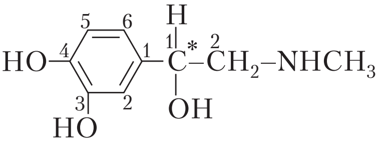
2-гидроксибензойная кислота



циклогексангексаол-1,2,3,4,5,6



циклогексанон



1(3,4-дигидроксифенил)-2-метиламиноэтанол
(адреналин)

1.3.3. Радикало-функциональная номенклатура

Радикало-функциональная номенклатура используется реже, чем заместительная. Ее применение ограничено построением названий относительно простых соединений. Названия соединений с одной характеристической группой составляют из названий углеводородных радикалов и названия соответствующего класса соединений (табл. 1.8).

Таблица 1.8

Названия классов органических соединений по радикало-функциональной номенклатуре

Общая формула	Название класса
R–C≡N	R-цианид
R–C(=O)–R′	R,R′-кетон
R–OH	R-овый спирт

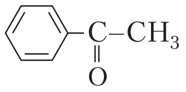
Окончание табл. 1.8

Общая формула	Название класса
R–SH	R-гидросульфид
R–O–OH	R-гидропероксид
R–O–R′	R,R′-овый эфир
R–S–R′	R,R′-сульфид
R–S(=O)–R′	R,R′-сульфоксид
R–NH–R′	R,R′-амин
(R)(R′)N–R″	R,R′,R″-амин
R–$\overset{\alpha}{C}$H=$\overset{\beta}{C}$H–R′	α-R-, β-R′-этилен
R–C≡C–R′	R,R′-ацетилен
R–Hal	R-Hal-ид

Примеры:

$CH_3–CH_2–OH$ — этиловый спирт

$CH_3–CH_2–O–CH_2–CH_3$ — диэтиловый эфир



метилфенилкетон

$H_3C–S–CH_3$ — диметилсульфид

$CH_3–CH_2–NH_2$ — этиламин

$CH_3–NH–CH_3$ — диметиламин

$H_3C–N(CH_3)–CH_3$ — триметиламин

Наряду с цифрами, в ряде случаев для обозначения положения заместителей используют буквы греческого алфавита (α, β, γ, δ, ε и т.д.), например:

$$\overset{\gamma}{C}H_3–\overset{\beta}{C}H(NH_2)–\overset{\alpha}{C}H_2–COOH$$

β-аминопропилкарбоновая кислота

ГЛАВА 2. ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В МОЛЕКУЛАХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Теоретической основой биоорганической химии является теория строения органических соединений А.М. Бутлерова в ее современной трактовке, в которой используются квантовохимические представления о строении атомов и химических связей, пространственной структуре молекул с учетом их конфигурации и конформаций.

Согласно теории строения органических соединений под химическим строением вещества понимается определенный порядок соединения атомов в молекуле с учетом характера химической связи между ними. Использование положений квантовой химии для объяснения структуры и характера химической связи в органических соединениях позволило выйти на новый уровень понимания структуры органических соединений, механизмов образования различных типов ковалентной связи, зависимости химических свойств и биологических функций соединений от пространственной организации природных молекул.

2.1. Природа химических связей в органических молекулах

Учение о природе химической связи является центральной проблемой химии. Не зная характера и способа взаимодействия атомов химических элементов между собой, невозможно понять причины многообразия органических соединений, представить их состав, строение, механизм образования, реакционную способность. Успешное решение этих задач позволяет планировать эксперимент при получении новых веществ с заранее заданными свойствами, осмысливать роль и значение биологически активных органических соединений в процессах жизнедеятельности как на уровне клетки, так и всего организма в целом. Развитие теории строения атома позволило создать современную теорию химических связей, которая базируется на том, что химическая связь между атомами осуществляется за счет того или иного взаимодействия их электронных облаков. Основные химические свойства веществ определяются свойствами валентных электронов атомов и их распределением относительно ядра атома. Это же касается и молекул в целом.

Так как электрон в атоме обладает двойственной природой, т.е. ведет себя и как частица и как волна, то определить точные координаты конкретного электрона в данный промежуток времени невозможно. Можно говорить только о вероятности нахождения электрона в той или иной точке пространства относительно ядра. Поэтому понятие «орбита электрона» заменяется понятием «трехмерная

атомная орбиталь», обозначающим ту часть пространства в атоме вокруг ядра, в пределах которой электрон находится с вероятностью 0,90–0,95.

Поведение электрона в атоме или молекуле можно описать волновой функцией ψ, квадрат которой ψ^2 равен вероятности нахождения электрона в данной точке пространства; ψ может быть как положительной, так и отрицательной, но ψ^2 всегда положительный. Существуют точки, в которых любое свойство волновой функции обращается в ноль. Они называются узлами. Трехмерный эквивалент узла называется узловой поверхностью или плоскостью.

***Атомная орбиталь* (АО)** — это одноэлектронная волновая функция атома, которая описывается тремя квантовыми числами — n, l, m (соответственно главное, азимутальное и магнитное).

Главное квантовое число n характеризует размеры атомных орбиталей и энергию расположенных на ней электронов. Форму АО определяет *азимутальное квантовое число l*, а их ориентацию в пространстве относительно ядра — *магнитное квантовое число m*.

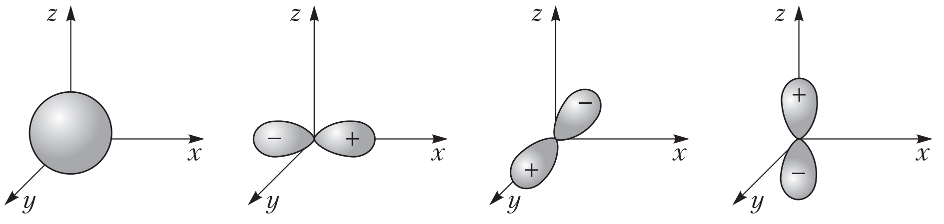
Различают *s*-, *p*-, *d*-, *f*- атомные орбитали, которым соответствуют волновые функции. Ядро представляет собой часть узловой поверхности для *p*-, *d*- и *f*-орбиталей, *s*-орбитали узловой поверхности не имеют. Когда электрон рассматривают в свете теории вероятностей, имеет смысл, хотя это и не совсем точно, описывать его как «облако», распределенное по поверхности орбитали.

Орбитали отличаются энергией, формой и ориентацией в пространстве (рис. 2.1).

Для *s*-орбитали характерна симметрия шара, *p*-орбитали — объемная восьмерка (гантель). Три *p*-орбитали расположены во взаимно перпендикулярных плоскостях (p_x, p_y, p_z), у каждой из них есть узловая плоскость, в которой волновая функция меняет свой знак.

Для органических соединений наиболее важными являются именно *s*- и *p*-орбитали, так как на них находятся валентные электроны атомов всех элементов-органогенов. В частности, в атоме углерода в основном (невозбужденном) состоянии электроны расположены следующим образом: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2$.

Как известно, на Земле атомы химических элементов, за исключением благородных газов, при обычных условиях не существуют в несвязанном виде, а всегда входят в состав молекул простых или сложных веществ.



s-орбиталь p_x-орбиталь p_y-орбиталь p_z-орбиталь

Рис. 2.1. Трехмерное изображение *s*- и *p*-орбиталей

Любая физическая система с течением времени стремится к состоянию, в котором она обладает наименьшей энергией и которое является вследствие этого наиболее устойчивым из всех возможных. Для атомов элементов-органогенов такому состоянию соответствует наличие на внешнем электронном слое восьми ($...ns^2np^6$) или двух электронов ($1s^2$ — для элементов первого периода). Только атомы элементов VIIIA-группы изначально имеют такую электронную конфигурацию.

У атомов остальных элементов число электронов на внешнем энергетическом уровне меньше восьми, поэтому они стремятся его завершить, т.е. приобрести электронную конфигурацию атома ближайшего благородного газа. Сделать это можно несколькими путями:

- взять недостающие до завершения внешнего слоя электроны у другого атома;
- отдать все свои электроны с внешнего слоя другому атому и тогда внешним будет считаться второй снаружи электронный слой, который уже заполнен;
- обобществить электроны, в том числе и за счет создания общих электронных пар, одновременно принадлежащих обоим атомам.

Чтобы реализовать любой из этих вариантов, атомы и вступают друг с другом во взаимодействие, образуя между собой химические связи.

Исходя из этого можно дать следующее определение химической связи.

Химическая связь — это совокупность взаимодействий, которые связывают отдельные атомы в более устойчивые сложные системы — молекулы, ионы.

Природа такого взаимодействия, как правило, является электростатической, т.е. представляет собой силы, возникающие между разноименными зарядами: положительно заряженными ядрами и отрицательно заряженными электронами или положительно и отрицательно заряженными ионами.

Основным условием образования химической связи является понижение энергии E многоатомной системы по сравнению с суммарной энергией изолированных атомов, т.е. при образовании молекулы AB из атомов A и B

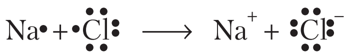
$$E_{AB} < E_A + E_B.$$

Следовательно, образование любой химической связи всегда сопровождается выделением энергии. Причем выделившаяся энергия является мерой силы связи между атомами: чем больше выделилось энергии, тем прочнее образовавшаяся связь. Различают три основных типа химической связи: ковалентную, ионную и металлическую (образуется только в кристаллах простых веществ-металлов, поэтому не представляет интереса для биоорганической химии).

При образовании ***ионной связи*** электронная конфигурация, соответствующая конфигурации инертного газа формируется за счет присоединения электронов атома одного элемента атомом другого элемента. В результате образуются заряженные частицы — ионы.

Атом, отдавший электрон, превращается в положительно заряженный ион — *катион*, атом, присоединивший электрон, приобретает отрицательный заряд — *анион*. Противоположно заряженные ионы притягиваются за счет электростати-

ческого взаимодействия и между атомами образуется ионная (электровалентная, гетерополярная) связь. Например, образование ионной связи при взаимодействии натрия с хлором:



В результате катион натрия приобретает электронную конфигурацию неона, а ион хлора — конфигурацию аргона (8 электронов на внешней оболочке). Так как электрическое поле одинаково и симметрично во всех направлениях, то ионная связь не имеет определенного направления в пространстве. Притягивающиеся противоположно заряженные ионы не находятся в постоянном фиксированном положении относительно друг друга. Такого типа связь существует преимущественно в кристаллах, поэтому корректнее говорить не ионная связь, а ионное взаимодействие. Ионная связь обычно возникает между атомами элементов, сильно отличающихся по электроотрицательности, например между металлами и неметаллами, поэтому в молекулах природных органических соединений встречается сравнительно редко (например, в солях карбоновых кислот и органических оснований).

2.2. Ковалентная связь

Ковалентная связь — это химическая связь, которая образуется между двумя атомами за счет одной или нескольких общих электронных пар, одновременно принадлежащих обоим атомам. Это наиболее распространенный вид химической связи; встречается в подавляющем большинстве природных органических соединений.

Квантовомеханический подход к исследованию механизма образования ковалентных химических связей между атомами в молекулах веществ требует умения составлять и решать для многоэлектронных и многоядерных систем волновое уравнение Шрёдингера. Физическая интерпретация полученных в результате расчетов данных позволила бы определить реальное распределение электронной плотности в молекуле и все связанные с этим ее характеристики, в том числе и геометрические параметры. Однако точное решение волнового уравнения Шрёдингера невозможно даже для одного многоэлектронного атома. Еще большие математические трудности возникают при расчете молекул, состоящих из нескольких атомов. Поэтому разработаны и применяются на практике приближенные расчетные методы. Наиболее известны метод валентных связей и метод молекулярных орбиталей.

2.2.1. Метод валентных связей. Механизмы образования электронных пар

***Метод валентных связей* (ВС)** является приближенным квантовомеханическим расчетным методом, основанным на представлении о том, что каждая пара атомов в молекуле удерживается вместе посредством одной или нескольких общих электронных пар. В результате связь между отдельными атомами в многоатомных системах рассматривается как набор двухэлектронных связей между парами соседних атомов. Каждая такая связь образуется при перекрывании двух АО, что приводит к увеличению электронной плотности в межъядерном пространстве взаимодействующих атомов и удерживанию за счет этого их ядер в непосредственной близости друг от друга. В методе ВС такие связи называются двухцентровыми, двухъядерными или локализованными. В ряде случаев перекрывающиеся атомные орбитали сохраняют свою индивидуальность (размеры, форму, ориентацию в пространстве) и в образовавшихся молекулах.

В рамках метода ВС различают два основных механизма образования общей электронной пары, а значит, и самой связи: обменный и донорно-акцепторный.

Обменный механизм. На образование общей электронной пары по обменному механизму каждый из взаимодействующих атомов предоставляет со своего внешнего слоя орбиталь, содержащую неспаренный электрон, причем спины у этих электронов обязательно должны быть противоположными (антипараллельными). При сближении атомов данные орбитали, а значит, и облака расположенных на них неспаренных электронов вначале соприкасаются, а затем постепенно накладываются друг на друга, т.е. перекрываются (рис. 2.2).

В области перекрывания повышается плотность электронного облака, поэтому к ней начинают одновременно смещаться ядра обоих атомов. При этом потенциальная энергия системы уменьшается, так как возникшие силы притяжения между ядрами и областью перекрывания по своей величине больше электростатических сил отталкивания между одноименно заряженными ядрами и электронными облаками сближающихся атомов.

В области перекрывания каждый электрон занимает место на электронной орбитали или в квантовой ячейке обоих атомов, т.е. движется в силовом поле, образованном двумя силовыми центрами — ядрами обоих атомов. Такая ковалентная связь называется *двухэлектронной* или *двухцентровой*: чем больше область перекрывания электронных облаков, тем прочнее образующаяся при этом химическая связь. При сближении атомов, содержащих электроны с одинаковыми (параллельными) спинами, образование устойчивой молекулы не происходит.

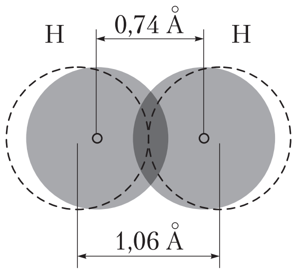
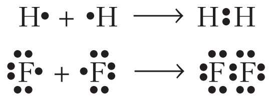


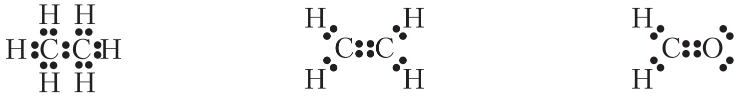
Рис. 2.2. Схема перекрывания электронных облаков при образовании молекулы водорода

Возникновение химической связи между атомами в молекуле условно можно показать различными

способами. Например, с помощью *электронных формул*, в которых указывают символы элементов, а рядом с ними валентные электроны в виде точек:

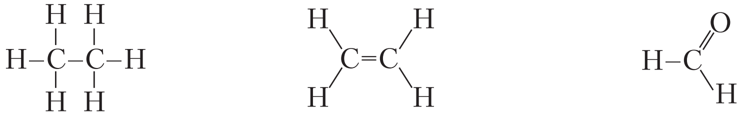


Электронные формулы называют также *электронными формулами Льюиса*. Каждый связанный атом в них (за исключением атома водорода) должен быть окружен восемью электронами (правило октета):



этан этилен формальдегид

В графических, или структурных, формулах общую пару электронов обозначают черточкой:

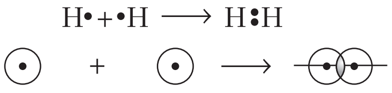


этан этилен формальдегид

Электронные облака взаимодействующих атомов при образовании ковалентной связи могут перекрываться двумя способами.

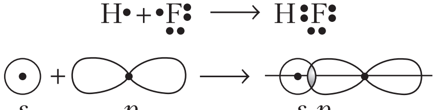
Первый способ — область перекрывания лежит на условной линии (оси), соединяющей ядра обоих атомов, например:

- перекрывание двух *s*-электронных облаков при образовании молекулы H_2



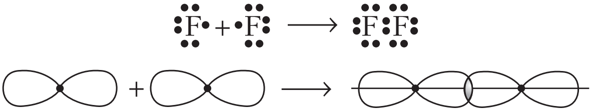
s-орбиталь *s*-орбиталь *s-s*

- перекрывание *s*- и *p*-электронных облаков при образовании молекулы HF

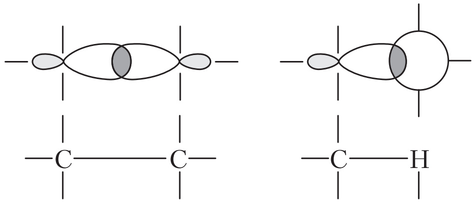


s *p* *s-p*

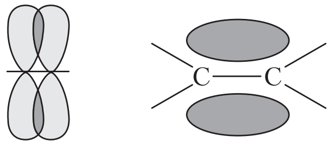
- перекрывание двух *p*-электронных облаков при образовании молекулы F_2



Разновидность образующейся при этом ковалентной связи называется **σ-*связью*** (сигма-связью). Образование σ-связей между атомами углерода, между атомом углерода и атомом водорода можно представить следующим образом:

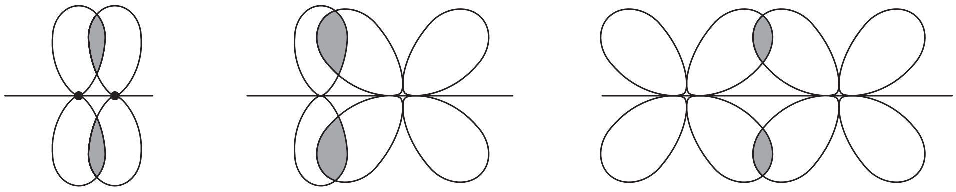


Второй способ — перекрывание происходит по обе стороны условной линии, соединяющей ядра обоих атомов. При этом возникают две области перекрывания, например, в молекуле этена C_2H_4:



p-p

Разновидность образующейся ковалентной связи называется **π-*связью*** (пи-связью). Она может образоваться при перекрывании только *p*- и *d*-электронных облаков (облака *s*-электронов не могут участвовать в образовании π-связи):



p-p *p-d* *d-d*

Образование π-связей происходит между двумя атомами, уже связанными σ-связью, поэтому σ-связь всегда более прочная, чем π-связь, так как ее образование препятствует сближению электронных облаков, участвующих в образовании π-связи, за счет возрастания электростатических сил отталкивания между ними.

Способ перекрывания электронных облаков, приводящий к образованию σ-связи, иногда называют осевым перекрыванием, а приводящий к образованию π-связи — боковым.

Пару электронов, образующих ковалентную связь, называют связывающей или поделенной. Электронные пары, расположенные на внешних энергетических уровнях взаимодействующих атомов и не принимающие участия в образовании

связи, называют соответственно несвязывающими или неподеленными. У атомов водорода в молекуле H_2 нет несвязывающих пар, а в молекуле F_2 у каждого атома фтора их три.

Ковалентная химическая связь между двумя атомами, образованная одной общей электронной парой, называется *одинарной*, двумя общими электронными парами — *двойной*, тремя общими электронными парами — *тройной*. Ковалентную связь, образованную несколькими общими электронными парами, называют кратной. Одинарная связь между любыми двумя атомами всегда является σ-связью. В случае образования кратной связи одна из них обязательно является σ-связью, а остальные — π-связями.

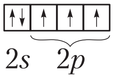
Донорно-акцепторный механизм. При образовании ковалентной связи по донорно-акцепторному механизму один из атомов, который называется донором, предоставляет со своего внешнего энергетического уровня неподеленную электронную пару (A:), а другой атом — акцептор — вакантную орбиталь (□B):

$$\underset{\text{донор}}{A\!:} + \underset{\text{акцептор}}{\square B} \longrightarrow A[:]B$$

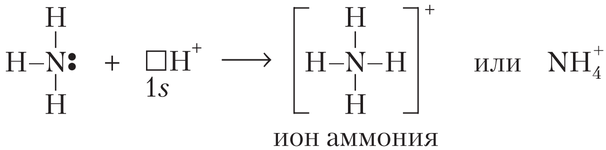
В образовании ковалентной связи по донорно-акцепторному механизму могут принимать участие не только атомы, но и молекулы*, а также положительно и отрицательно заряженные ионы. При этом катионы, как правило, выступают в роли акцептора, а анионы — в роли донора.

Рассмотрим образование ковалентной связи по донорно-акцепторному механизму на примере взаимодействия молекулы аммиака с ионом водорода (протоном).

У атома азота на внешнем слое находится пять электронов:



В молекуле NH_3 три неспаренных $2p$-электрона атома азота участвуют в образовании по обменному механизму трех ковалентных связей с атомами водорода. Поэтому, имея неподеленную электронную пару, атом азота может выступать в роли донора при взаимодействии с ионом H^+, у которого на внешнем слое нет электронов, но есть свободная $1s$-орбиталь:



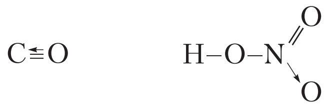
ион аммония

* Например, $\underset{\text{акцептор}}{BF_3} + \underset{\text{донор}}{:NH_3} \to NH_3 \cdot BF_3$.

Связь, образованная по донорно-акцепторному механизму, по своей природе ничем не отличается от ковалентной связи, образованной за счет неспаренных электронов взаимодействующих атомов.

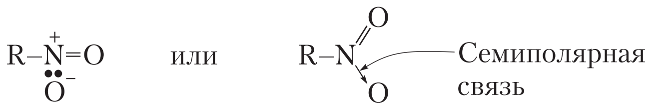
Донорно-акцепторную связь часто называют *координационной связью*. При этом не имеют в виду, что это какой-то новый вид химической связи, а лишь подчеркивают способ ее образования.

В структурных формулах координационную связь изображают стрелкой, направленной от донора к акцептору. Например:



монооксид углерода   азотная кислота

Разновидностью донорно-акцепторной связи является *семиполярная связь*, например в нитрогруппе:



Одновременно с образованием ковалентной связи за счет неподеленной пары электронов азота на связанных атомах возникают противоположные по знаку заряды. За счет электростатического притяжения между ними дополнительно возникает ионная связь. Результирующее сочетание ковалентной и ионной связи и называется семиполярной связью, характерным признаком которой служит наличие противоположных зарядов на ковалентно связанных атомах.

Донорно-акцепторные связи характерны для комплексных соединений, называемых также донорно-акцепторными комплексами. В зависимости от типа донора, т.е. от того, какие электроны обобществляются, комплексы классифицируются как *n*- или π-комплексы.

2.2.2. Метод молекулярных орбиталей

Метод ВС позволяет описать строение и свойства большого числа молекул. Однако он не является универсальным и в ряде случаев не может объяснить причину образования химических связей и свойства формирующихся при этом частиц. Например, с точки зрения метода ВС нельзя объяснить существование довольно прочного молекулярного иона водорода H_2^+, так как никакой электронной пары в этом случае образоваться не может, потому что в составе данной частицы только один электрон. Нельзя объяснить и парамагнитные свойства молекулы кислорода O_2, т.е. наличие в ней неспаренных электронов. Эти и многие

другие факты получают более удовлетворительное объяснение на основе метода молекулярных орбиталей (МО).

В ***методе молекулярных орбиталей*** постулируется образование молекулярных орбиталей из атомных при формировании химической связи. В образующихся молекулах электроны находятся на особых орбиталях, пронизывающих всю молекулу в целом и охватывающих всю совокупность атомов в ней. Таким образом, электроны в молекуле часто являются делокализованными между бóльшим, чем два, числом атомов. Это приводит к повышению стабильности молекулы, что наиболее отчетливо проявляется в случае сопряженных и ароматических структур, характерных многим природным органическим соединениям.

Молекулярные орбитали обозначают греческими буквами σ, π, δ. Считают, что принцип наименьшей энергии, принцип Паули и правило Хунда справедливы и при заполнении электронами молекулярных орбиталей. Число образующихся молекулярных орбиталей равно числу участвующих в их формировании атомных орбиталей. Так, например, из двух атомных орбиталей образуются две молекулярные орбитали с разным запасом энергии.

Решение волнового уравнения Шрёдингера для многоатомных молекул невозможно, поэтому в методе МО используются некоторые допущения. В частности, образование МО рассматривается как результат линейной комбинации атомных орбиталей (ЛКАО) — метод МО ЛКАО.

Если решение уравнения Шрёдингера для атомной орбитали атома А обозначить ψ_A, а для атомной орбитали атома В — ψ_B, то в соответствии с методом МО ЛКАО должны существовать два решения для молекулярных орбиталей молекулы АВ:

$$\Psi_{AB} = C_1\psi_A + C_2\psi_B, \tag{2.1}$$

$$\Psi_{AB} = C_3\psi_A - C_4\psi_B. \tag{2.2}$$

Коэффициенты C_1, C_2, C_3 и C_4 в решениях (2.1) и (2.2) указывают долю участия соответствующих АО в формировании МО и вычисляются специальными методами.

В МО с решением (2.1) электронная плотность между ядрами атомов повышенная. Запас энергии данной орбитали меньше, чем сумма энергий отдельных исходных АО, поэтому электронам выгоднее находиться на этой МО, чем на отдельных атомных орбиталях. Молекулярная орбиталь с такой волновой функцией получила название *связывающей орбитали*.

В МО с решением (2.2) электронная плотность между ядрами атомов пониженная. Запас ее энергии больше, чем у исходных атомных орбиталей. Такая молекулярная орбиталь получила название *разрыхляющей орбитали*. Возможно также образование *несвязывающих орбиталей* с энергией, равной энергии АО, взаимодействующих атомов.

Из двух атомных 1*s*-орбиталей образуются две молекулярные σ-орбитали: связывающая и разрыхляющая (рис. 2.3):

Электронами в первую очередь заполняются связывающие орбитали.

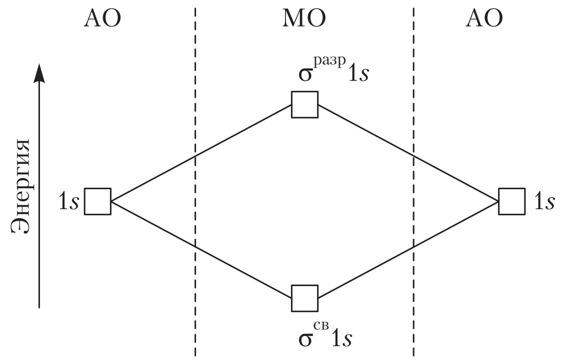


Рис. 2.3. Схема образования связывающей ($\sigma^{св}$) и разрыхляющей ($\sigma^{разр}$) МО

При взаимодействии атомных 2*p*-орбиталей из шести исходных 2*p*-орбиталей образуются шесть МО: три связывающие и три разрыхляющие (рис. 2.4). При этом одна связывающая ($\sigma^{св}2p$) и одна разрыхляющая ($\sigma^{разр}2p$) орбитали являются орбиталями σ-типа: они образованы взаимодействием атомных 2*p*-орбиталей, ориентированных вдоль оси связи. Две связывающие ($\pi^{св}2p$) и две разрыхляющие ($\pi^{разр}2p$) орбитали образованы взаимодействием 2*p*-орбиталей, ориентированных перпендикулярно к оси связи — это орбитали π-типа.

В зависимости от типа симметрии АО и способа их перекрывания различают σ- и π-МО. Молекулярные орбитали, образующиеся при осевом перекрывании АО, называют σ-МО, при боковом перекрывании — π-МО.

Формы образующихся МО существенно отличаются от предшествующих им АО и могут содержать большее число узловых поверхностей или плоскостей. Чем большее число узловых поверхностей имеет МО, тем большей энергией она обладает.

Связывающие и разрыхляющие МО σ-типа формируются из *s*- и p_x-АО (рис. 2.5) при осевом перекрывании.

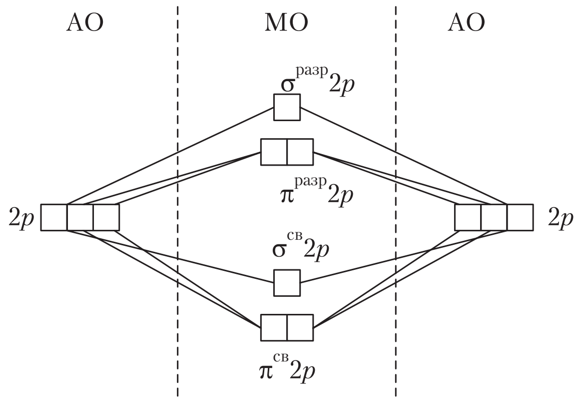


Рис. 2.4. Схема образования МО при взаимодействии атомных 2*p*-орбиталей

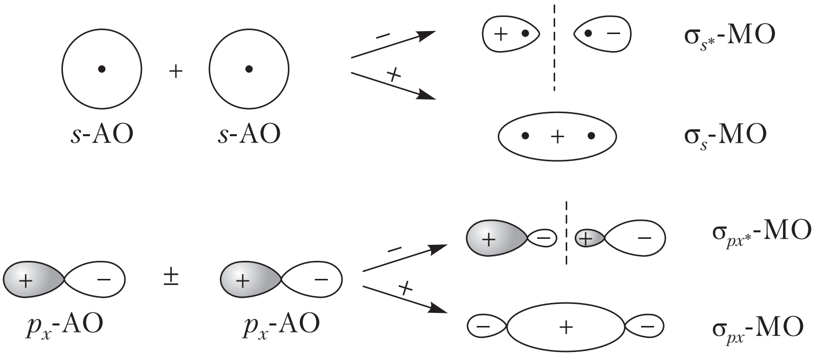


Рис. 2.5. Образование связующих и разрыхляющих (обозначены звездочкой) σ-МО

Боковое перекрывание возможно только у p_z- и p_y-АО. Следовательно, при линейной комбинации этих орбиталей могут возникнуть π-МО (рис. 2.6).

В методе ВС кратность связи определяется числом общих электронных пар между соседними атомами. В методе МО ЛКАО вместо понятия «кратность связи» используется понятие «порядок связи». Порядок связи равен половине разности между числом электронов на связывающих ($N_{св}$) и разрыхляющих ($N_{разр}$) МО, т.е. $0{,}5(N_{св} - N_{разр})$.

Чем больше электронов на связывающих орбиталях по сравнению с разрыхляющими, тем больше порядок связи и, следовательно, ее прочность. Порядок связи может принимать не только целочисленные, но и дробные значения.

Если рассчитанный порядок связи равен нулю, то химическая связь не образуется. Это объясняет, в частности, почему молекула, состоящая из двух атомов гелия, в которой могло бы быть две пары электронов, не существует (порядок связи в такой молекуле равен нулю).

Использование метода МО для рассмотрения строения молекул азота N_2 и кислорода O_2 позволило объяснить различия в их свойствах и, в частности, парамагнитные свойства кислорода.

В молекуле N_2 на МО должны расположиться шесть $2p$-электронов обоих атомов азота. Они заполняют три связывающие МО (см. рис. 2.4), а все разрыхляющие МО остаются незанятыми. Порядок связи в молекуле N_2 равен трем.

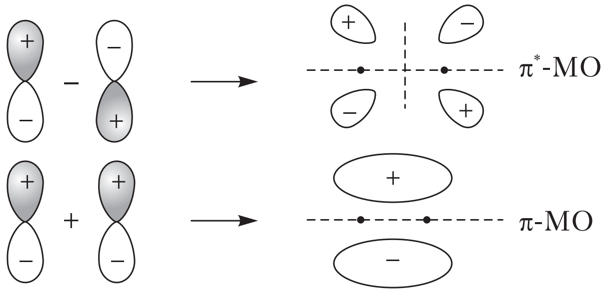


Рис. 2.6. Образование связывающей и разрыхляющей (обозначена звездочкой) π-МО

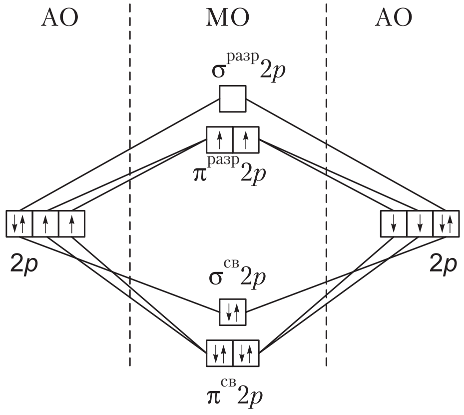


Рис. 2.7. Схема заполнения электронами МО в молекуле кислорода

В молекуле O_2 на МО должны разместиться восемь 2*p*-электронов обоих атомов кислорода (рис. 2.7): шесть из них занимают три связывающие МО, а два размещаются в соответствии с правилом Хунда на двух разрыхляющих π-МО (по одному электрону на каждой орбитали). Спины у этих электронов должны быть одинаковыми.

Порядок связи в молекуле O_2 равен двум, и так как она содержит два неспаренных электрона на разрыхляющих МО, то должна обладать парамагнитными свойствами.

Метод МО применим для описания двухъядерных молекул, образованных атомами разных элементов, а также многоцентровых молекул, состоящих из трех, четырех, пяти и большего числа атомов. Однако в последнем случае метод МО оказывается достаточно сложным и менее наглядным по сравнению с методом ВС.

Метод МО незаменим для описания сопряженных систем с делокализованными многоэлектронными связями, которые широко представлены среди природных органических соединений. В настоящее время метод МО является доминирующим в теории химической связи. Его математический аппарат наиболее удобен для проведения компьютерного моделирования и количественных расчетов. Следует отметить, что методы ВС и МО, несмотря на разные подходы к описанию механизма образования ковалентной связи, не исключают, а дополняют друг друга.

2.2.3. Свойства ковалентной связи

Ковалентная связь характеризуется энергией, длиной, насыщаемостью, направленностью и полярностью.

Энергия связи. При образовании химической связи всегда выделяется энергия, которая называется энергией связи. Однако измерить ее в большинстве случаев достаточно трудно. Проще измерить значение энергии, которую необходимо

затратить для разрыва связи. В соответствии с законом сохранения энергии эти две величины будут равными.

Энергия связи (*E*) — это та энергия, которая выделяется при ее образовании или которую нужно затратить для гомолитического разрыва связи.

Гомолитический разрыв связи (гомолиз) — это процесс, обратный процессу образования химической связи. В результате гомолиза пара электронов химической связи делится поровну между атомами.

Энергия связи измеряется в килоджоулях на моль (кДж/моль). Например, энергия связи H–H равна 436 кДж/моль. Это означает, что такое количество энергии выделяется при образовании $6{,}02 \cdot 10^{23}$ связей между атомами водорода.

Величина энергии ковалентной связи для различных молекулах лежит в интервале 10^2–10^3 кДж/моль и зависит, в первую очередь, от площади перекрывания электронных облаков и размеров взаимодействующих атомов.

Энергия зависит от длины и кратности связи.

Энергия одинарной C–C-связи равна 348 кДж/моль, двойной (C=C) — 620 кДж/моль, тройной (C≡C) — 814 кДж/моль

Из приведенных значений энергии кратных связей следует, что энергия двойной C=C или тройной связи C≡C меньше удвоенной или утроенной энергии одинарной связи C–C. Это подтверждает, что σ- и π-связи не одинаковые по прочности: энергия π-связи меньше, поэтому она слабее и в ходе химических реакций будет разрываться в первую очередь.

Длина связи. Атомы, связанные химической связью, удерживаются на определенном расстоянии друг от друга, что позволяет говорить о длине химической связи.

Длина связи — это равновесное расстояние между центрами ядер атомов, образующих химическую связь. *Ковалентным радиусом атома* называют половину длины ковалентной связи в симметричных молекулах.

С увеличением размеров взаимодействующих атомов длина связи между ними возрастает, а увеличение кратности связи между двумя атомами приводит к уменьшению длины связи.

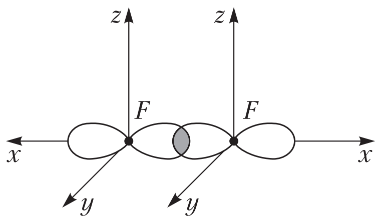
Насыщаемость связи. Под ***насыщаемостью ковалентной связи*** подразумевают способность атомов образовывать строго определенное число ковалентных связей с другими атомами, которое определяется, в первую очередь, количеством электронных орбиталей на его внешнем энергетическом уровне (если предполагать, что химическая связь может образоваться как по обменному, так и по донорно-акцепторному механизму). В соответствии с этим атом водорода всегда одновалентный, так как у него на внешнем электронном слое только одна электронная орбиталь, атом углерода — четырехвалентный.

Направленность химической связи. Способность молекулы вступать в химическое взаимодействие с другими молекулами зависит не только от прочности ее химических связей, но, в определенной мере, и от пространственного строения.

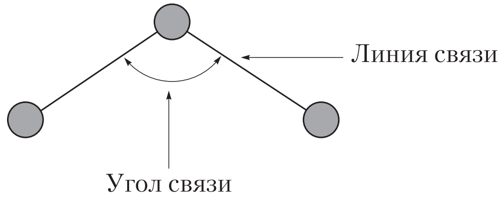
Образование ковалентной связи является результатом перекрывания валентных электронных облаков взаимодействующих атомов. Это перекрывание

возможно лишь при определенной ориентации электронных облаков относительно друг друга. Исключение составляет только тот случай, когда связь возникает при перекрывании сферических *s*-электронных облаков (как, например, в молекуле H_2), которые могут сближаться друг с другом в любом направлении.

Во всех остальных случаях область перекрывания располагается только вдоль линии связи определенной пространственной ориентации, как, например, в молекуле F_2:



Стереохимия — раздел химии, изучающий геометрическую структуру и пространственное строение молекул. Согласно стереохимическим представлениям, геометрия любой молекулы определяется ***углами связи***, т.е. углами между линиями связей. *Линия связи* — воображаемые прямые, проходящие через ядра химически связанных атомов:



Геометрическая конфигурация молекул определяется в основном пространственной направленностью σ-связей. π-Связи располагаются в тех же областях межъядерного пространства, что и σ-связи, и поэтому влияют только на длину и прочность связи. Следует также учитывать, что устойчивому состоянию молекулы отвечает такое пространственное расположение электронных облаков атомов, при котором их взаимное отталкивание, а значит, и потенциальная энергия молекулы будут минимальными. Чтобы достичь этого, электронные пары связей стремятся максимально отдалиться друг от друга, располагаясь в пространстве под возможно большим углом.

В результате при образовании молекулы форма и взаимное расположение атомных электронных облаков изменяются по сравнению с их формами и взаимным расположением в свободных атомах. При этом достигается более полное перекрывание валентных электронных облаков и, следовательно, образование более прочных ковалентных связей.

Например, в молекулах H_2O, NH_3 и CH_4 атомы кислорода, азота и углерода образуют σ-связи с атомами водорода за счет 2*p*-АО, расположенных в атомах

перпендикулярно друг другу. Следует ожидать, что угол между связями O–H, N–H и C–H в данных молекулах должен быть 90°.

Однако в действительности угол связи в молекуле H_2O равен 105°, в молекуле NH_3 — 107°, в молекуле CH_4 — 109°. Для непредельных органических соединений валентные углы могут быть равны 120° или 180°. В рамках метода ВС такая перестройка электронной структуры атома рассматривается на основе представления о гибридизации атомных орбиталей.

Гибридизация орбиталей — это квантовохимический способ описания перестройки АО в образовавшейся молекуле по сравнению с исходным свободным атомом. Гибридизация приводит к смешению и выравниванию по форме и энергии неравноценных валентных орбиталей, что позволяет молекуле приобретать наиболее термодинамически выгодную геометрию. Следует особо подчеркнуть, что гибридизация — это не физическое явление, а формальный математический прием, позволяющий объяснить распределение электронной плотности в молекулах при образовании ковалентных химических связей.

Метод гибридизации атомных орбиталей исходит из предположения, что в образовании ковалентных связей вместо исходных атомных *s*-, *p*- и *d*- электронных облаков участвуют равноценные смешанные, или гибридные, электронные облака, благодаря чему достигается их более полное перекрывание.

Гибридизация АО требует затраты энергии, но более полное перекрывание электронных облаков приводит к образованию более прочной химической связи и, следовательно, к дополнительному выигрышу энергии (выделению большего количества энергии при образовании связи). Если этот выигрыш энергии может с избытком компенсировать затраты энергии на деформацию исходных атомных электронных облаков, то гибридизация приводит, в конечном счете, к уменьшению потенциальной энергии образующейся молекулы и, следовательно, к повышению ее устойчивости.

Гибридизация затрагивает, как правило, АО внешнего электронного слоя (обладающие в атоме наибольшей энергией) и происходит тогда, когда в образовании химических связей участвуют электроны, расположенные, например, на *s*- и *p*-подуровнях. Гибридизация наиболее успешно применима в случае элементов второго периода и в меньшей степени для некоторых элементов третьего периода. Атомы этих элементов имеют небольшие размеры, их валентные электронные облака достаточно близко расположены друг к другу и силы отталкивания между ними довольно значительные.

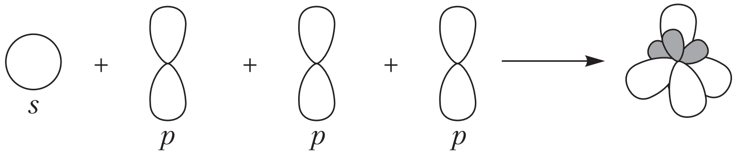
Следует отметить, что у элементов четвертого и последующих периодов размеры атомов существенно возрастают и это приводит к уменьшению сил отталкивания между облаками их валентных электронов. Так, для водородных соединений элементов VIA-группы H_2O, H_2S и H_2Se углы связей H–Э–H соответственно равны 105°, 92° и 91°, т.е. с увеличением размеров атома они все больше отличаются от тетраэдрического и приближаются к 90°.

Однако если в образовании химических связей принимают участие атомы элементов третьего и четвертого периодов в возбужденном состоянии, то тогда наряду с *s*- и *p*-орбиталями задействованы еще и *d*-орбитали внешнего электрон-

ного слоя, поэтому силы отталкивания между орбиталями из-за увеличения их числа снова становятся значительными. Это варианты более сложных видов гибридизации с участием не только *s*- и *p*-, но и *d*-орбиталей.

Метод гибридизации АО широко применяется в случае атомов углерода, кислорода и азота, входящих в состав биологически важных органических соединений. В зависимости от вида и числа исходных АО данных атомов, участвующих в гибридизации, различают sp^3-, sp^2- и *sp*-гибридные состояния.

В sp^3-*гибридизации* принимают участие одна *s*- и три *p*-орбитали, расположенные на внешнем энергетическом уровне. В этом случае четыре одинаковые гибридные sp^3-орбитали расположены под углом 109,5° друг к другу и направлены к вершинам тетраэдра, в центре которого находится ядро атома четырехвалентного элемента углерода:



Тетраэдрическое строение имеют, например, молекулы CH_4 и CCl_4 (рис. 2.8).

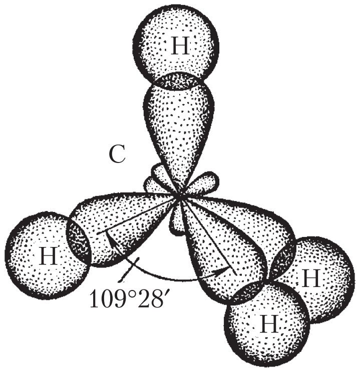
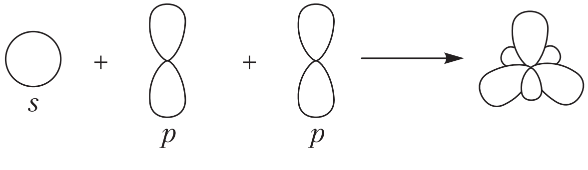
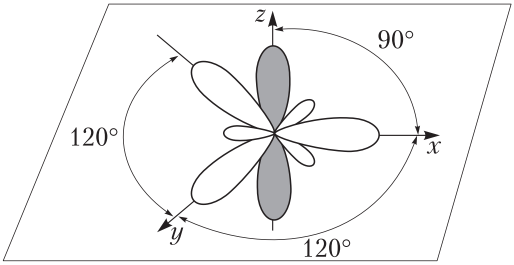


Рис. 2.8. Пространственная ориентация sp^3-гибридных орбиталей в молекуле метана CH_4

В sp^2-*гибридизации* участвуют одна *s*- и две *p*-орбитали внешнего электронного слоя. При этом образуются три одинаковые гибридные орбитали, расположенные в одной плоскости под углом 120° друг к другу:

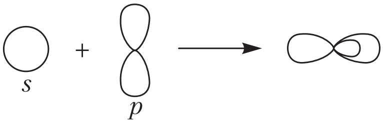


Третья p_z-орбиталь, не принимающая участия в гибридизации, сохраняет свою форму и располагается перпендикулярно к этой плоскости:

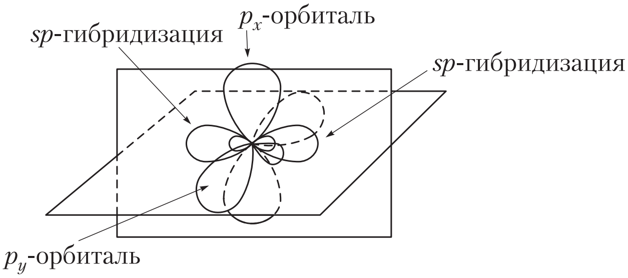


Молекулы, образованные атомами в состоянии sp^2-гибридизации, содержат плоскостные структуры или могут быть плоскими, например молекула этена.

В *sp-гибридизации* принимают участие одна *s*- и одна *p*-орбитали внешнего электронного слоя атома. Образовавшиеся две гибридные орбитали лежат на одной линии (угол 180°):

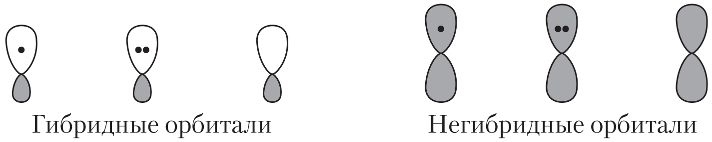


При этом две *p*-орбитали, не участвующие в гибридизации, расположены во взаимно перпендикулярных плоскостях:



Молекулы, образованные атомами, находящимися в состоянии *sp*-гибридизации, содержат линейные фрагменты или являются линейными, например ацетилен.

На гибридных орбиталях, как и на негибридных, могут находиться неспаренный электрон или пара электронов, они могут быть и вакантными. Графически это изображают следующим образом:

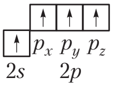
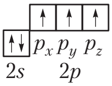
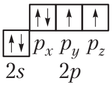
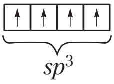
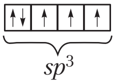
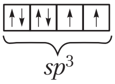
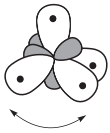
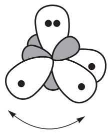
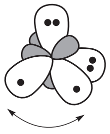
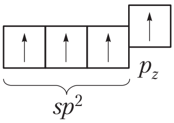
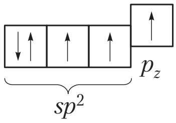
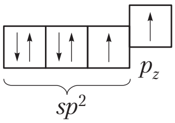


В молекулах органических соединений атом углерода, образующий четыре σ-связи с другими атомами, всегда находится в состоянии sp^3-гибридизациии; образующий одну π- и две σ-связи — в состоянии sp^2-гибридизации; образующий и одну σ- и две π-связи — в состоянии *sp*-гибридизации. Причем гибридные орбитали атома углерода содержат по одному неспаренному электрону.

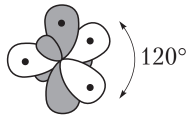
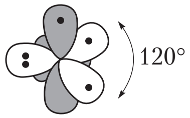
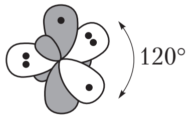
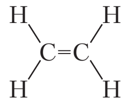
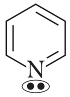
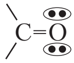
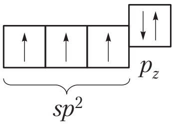
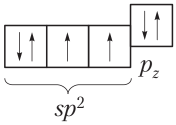
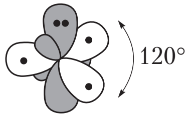
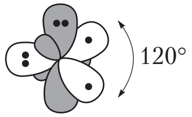
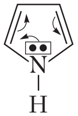
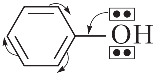
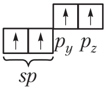
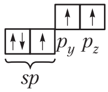
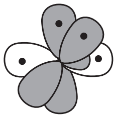
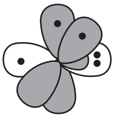
Тип гибридизации АО гетероатомов азота и кислорода в молекулах органических соединений, как правило, совпадает с типом гибридизации связанного с ними атома углерода, что энергетически выгодно для системы. Наличие пар электронов на валентном уровне гетероатомов обусловливает особенности их валентного состояния в sp^2-гибридизации. Так, атом азота в состоянии sp^2-гибридизации может быть в так называемом «пиридиновом» и «пиррольном» состояниях, которые различаются распределением электронов между гибридными и негибридными орбиталями: у пиридинового атома неподеленная пара электронов находится на sp^2-гибридной орбитали, а у пиррольного — на негибридной p_z-орбитали (табл. 2.1).

Таблица 2.1

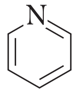
Валентные состояния атомов элементов-органогенов

	Валентные состояния		
	Атом углерода	Атом азота	Атом кислорода
Электронная формула в невозбужденном состоянии	$1s^2\underbrace{2s^22p^2}$ Валентный уровень	$1s^2\underbrace{2s^22p^3}$ Валентный уровень	$1s^2\underbrace{2s^22p^4}$ Валентный уровень
Возбужденное состояние	$1s^22s^12p^3$	—	—
Электронографическая формула валентного уровня			
Электронографическая формула sp^3-гибридного атома			
Конфигурация атома тетрагональная, молекулы — тетраэдрическая	 109,5°	 107°	 104,5°
Примеры соединений	CH_4	$CH_3{-}\ddot{N}H_2$	$CH_3{-}\ddot{O}H$
Электронографическая формула sp^2-гибридного атома		 sp^2-пиридиновый атом азота	

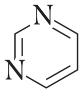
Окончание табл. 2.1

	Валентные состояния		
	Атом углерода	Атом азота	Атом кислорода
Конфигурация атома тригональная			
Примеры соединений		 пиридин	
Электронографическая формула sp^2-гибридного атома	—	 sp^2-пиррольный атом азота	
Конфигурация атома тригональная, молекулы — плоская	—		
Примеры соединений	—	 пиррол	 фенол
Электронографическая формула sp-гибридного атома			—
Конфигурация атома дигональная, молекулы — линейная			—
Примеры соединений	H–C≡C–H	R–C≡N:	

Пиридиновый атом азота в молекулах, например, пиридина и пиримидина образует одну двойную и одну одинарную связи с двумя другими атомами, при этом негибридная p_z-орбиталь содержит неспаренный электрон, который участвует в образовании π-связи:



пиридин



пиримидин

Пиррольный атом азота в молекулах, например, пиррола и имидазола образует три σ-связи:

пиррол имидазол

В состоянии sp^3- и sp^2-гибридизации могут находиться и атомы кислорода (см. табл. 2.1).

Полярность связи и молекулы. Важную роль в процессе взаимодействия атомов химических элементов играет их электроотрицательность.

Электроотрицательность (ЭО) — это способность атомов притягивать к себе валентные электроны. Ряд электроотрицательностей основных элементов-органогенов по Полингу:

Элемент	K	Na	H	P	C	S	I	Br	Cl	N	O	F
ЭО	0,8	0,9	2,1	2,1	2,5	2,5	2,5	2,8	3,0	3,0	3,5	4,0

В этом ряду значения ЭО даны в относительных единицах по отношению к самому электроотрицательному элементу фтору, электроотрицательность которого принята равной 4,0. Данные значения ЭО не являются константами, они показывают относительную способность ядер атомов притягивать электроны сильнее или слабее при образовании связи с другими атомами.

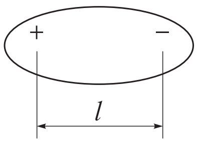
Ковалентная связь, независимо от механизма образования, делится на два типа: полярную и неполярную.

Неполярная, или *гомеополярная, ковалентная связь* образуется между атомами одного элемента или атомами элементов, имеющих одинаковую электроотрицательность. При этом общая электронная пара связи в одинаковой мере принадлежит обоим атомам, область перекрывания электронных облаков симметрично расположена между их ядрами, а плотности (или центры тяжести) положительных и отрицательных зарядов оказываются совмещенными и на атомах не возникают избыточные заряды. Неполярная ковалентная связь образуется в молекулах простых веществ или между одинаковыми атомами в молекулах сложных веществ, например между атомами углерода в молекулах бутана или этана.

Полярная, или *гетерополярная, ковалентная связь* образуется между атомами разных элементов, имеющих разную электроотрицательность. В этом случае общая электронная пара или область перекрывания электронных облаков смещается в сторону атома с большим значением электроотрицательности. В результате средняя плотность отрицательного электрического заряда оказывается выше вблизи более электроотрицательного атома и ниже вблизи менее электроотрицательного, поэтому более электроотрицательный атом приобретает избыточный отрицательный заряд (δ^-), а менее электроотрицательный — избыточный положительный заряд (δ^+). Заряды δ^- и δ^+ по абсолютной величине всегда меньше

единичного заряда электрона (1,6 · 10^{-19} Кл), поэтому их называют *частичными* или *эффективными* зарядами атомов в молекулах.

Таким образом, в молекуле возникают два зарядовых полюса и она представляет диполь (от греч. di — два и polos — полюс), который условно можно изобразить следующим образом:



Смешение электронной плотности в случае полярной одинарной связи изображают прямой стрелкой, а смешение π-электронов в кратной связи — изогнутой.

Чем больше различаются значения электроотрицательностей между взаимодействующих атомов, тем в большей мере абсолютная величина зарядов δ^- и δ^+ приближается к единичному заряду, а общая электронная пара смещается к более электроотрицательному атому. Атомы, расположенные в ряду ЭО перед углеродом и имеющие значение электроотрицательности меньше 2,5, повышают электронную плотность на атоме углерода при образовании связи с ним, а атомы, значение электроотрицательности которых больше 2,5, наоборот, понижают электронную плотность на атоме углерода.

Диполь можно рассматривать как систему, состоящую из двух равных по абсолютной величине, но противоположных по знаку зарядов, расположенных на определенном расстоянии друг от друга. Хотя суммарный заряд диполя равен нулю, в окружающем его пространстве возникает электрическое поле, напряженность которого пропорциональна дипольному моменту $\vec{\mu}$, равному произведению значения заряда $|\delta|$ и длины диполя $\vec{l}$ (расстояние между центрами положительного и отрицательного зарядов):

$$\vec{\mu} = |\delta|\vec{l}.$$

Дипольный момент служит количественной мерой полярности ковалентной связи и самой молекулы: чем он больше, тем больше полярность связи и молекулы. Дипольный момент — векторная величина. Его вектор обычно принято считать направленным по оси диполя от центра тяжести положительного заряда к центру тяжести отрицательного заряда, хотя в некоторых случаях для удобства векторного сложения выбирают обратное направление.

Следует различать дипольные моменты (полярность) связи и молекулы в целом. Так, для простейших двухатомных молекул (HCl, HBr, HI) дипольный момент связи равен дипольному моменту молекулы. Для молекул, которые состоят из трех и более атомов, дипольный момент равен векторной сумме дипольных моментов всех связей в молекуле. Для определения дипольного момента такой молекулы необходимо знать расположение в пространстве векторов дипольных моментов отдельных связей, которое зависит от геометрического строения мо-

лекулы. При этом многие молекулы, в которых есть полярные связи, являются неполярными, например CO_2, CCl_4, BF_3, SO_3. Как правило, в многоатомных неполярных молекулах эффективные заряды распределяются в пространстве симметрично относительно друг друга, в полярных молекулах — несимметрично.

Полярность связи влияет на свойства веществ. Полярные молекулы ориентируются относительно друг друга так, чтобы разноименно заряженные концы диполей сближались. Следствием такого диполь-дипольного взаимодействия является взаимное притяжение полярных молекул и упрочение связей между ними. Поэтому вещества, образованные полярными молекулами, обладают, как правило, более высокими температурами плавления и кипения, чем вещества из неполярных молекул.

Под влиянием внешнего электрического поля молекула может получить дополнительный — наведенный, или индукционный, дипольный момент, если ее структура включает легко поляризуемый фрагмент. Значительной поляризуемостью обладают системы с кратными связями, в том числе сопряженными, ароматические системы, а также группы, содержащие атомы с большим ионным радиусом, например –SR.

При поляризации в электрическом поле в молекуле происходит смещение заряда, что приводит к появлению наведенного дипольного момента. Наведенный дипольный момент может возникать в молекулах соединений, не имеющих постоянного дипольного момента, но содержащих в своей структуре поляризуемые фрагменты. Дополнительный дипольный момент может также индуцироваться и на молекулах соединений с постоянным дипольным моментом; в этом случае результирующий дипольный момент зависит от угла между двумя диполями, т.е. наведенный дипольный момент может как увеличивать, так и уменьшать постоянный дипольный момент.

Диполь-дипольное взаимодействие представляет собой разновидность межмолекулярного взаимодействия, не приводящего к разрыву или образованию новых химических связей. Оно определяет многие свойства веществ (структурные, спектральные, термодинамические и др.).

Взаимодействие между электронами и ядрами одной молекулы и ядрами и электронами другой зависит от расстояния между молекулами, их взаимной ориентации, строения и других физических характеристик (дипольный момент, поляризуемость и др.). Разновидностью такого взаимодействия, в определенной степени, является ван-дер-ваальсово взаимодействие.

2.2.4. Водородная связь

Водородная связь — это разновидность внутри- и межмолекулярного взаимодействия. Для образования водородной связи необходимо выполнение двух условий:

❐ в состав молекул вещества должны входить атомы водорода и атомы сильно электроотрицательного элемента: азота, кислорода или фтора (реже хлора, серы);

❐ хотя бы один из атомов водорода в молекуле был непосредственно связан ковалентной связью с атомом сильно электроотрицательного элемента.

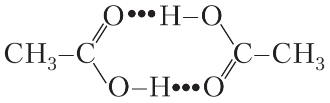
Образование водородной связи происходит частично по донорно-акцепторному механизму, частично — за счет кулоновского взаимодействия между противоположно заряженными атомами водорода и сильно электроотрицательного элемента.

Энергия водородной связи (примерно 6–18 кДж/моль) значительно ниже энергии ковалентной связи, поэтому она непрочная — примерно в 15–20 раз слабее ковалентной химической связи, но поскольку таких связей образуется достаточно много, то они оказывают существенное влияние как на химические, так и на физические свойства (например, температуру кипения) органических веществ.

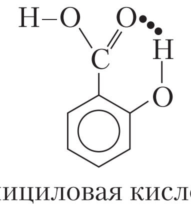
Водородная связь в структурных формулах обычно изображается тремя точками:

$$H{-}F\cdots H{-}F$$

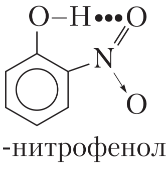
Водородная связь обладает свойством направленности и насыщаемости и во многом определяет структуру веществ, находящихся в конденсированном (жидком или твердом) состоянии. Она приводит к ассоциации молекул. Так, молекулы уксусной кислоты образуют устойчивые димеры:



Водородная связь может образоваться и между атомами одной молекулы. В таком случае она называется *внутримолекулярной*. Чаще всего внутримолекулярная водородная связь возникает в молекулах органических соединений, содержащих фукциональные группы: $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $>CO$, $>NH$, $-NO_2$ и др. Например, внутримолекулярная водородная связь может образоваться в молекулах салициловой кислоты и 2-нитрофенола:



салициловая кислота



2-нитрофенол

Особенно распространены внутримолекулярные водородные связи в макромолекулах биополимеров (полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот). Они в значительной мере отвечают за форму макромолекул этих веществ, формируя вторичную и третичную структуры белков, двойную спираль ДНК.

2.3. Взаимное влияние атомов в органических молекулах. Пространственные и электронные эффекты

2.3.1. Открытые сопряженные системы

Ковалентная связь может быть локализованной и делокализованной. *Локализованной* называют связь, электронная плотность которой фактически сконцентрирована между ядрами связываемых атомов. Примером может служить π-связь в молекуле этена.

В молекуле этена (рис. 2.9) атомы углерода находятся в sp^2-гибридном состоянии. sp^2-Гибридные орбитали лежат в одной плоскости под углом 120° и образуют три σ-связи. Негибридная p_z-орбиталь атома углерода располагается перпендикулярно к этой плоскости и может участвовать в образовании π-связи, перекрываясь с аналогичной p_z-орбиталью другого атома углерода в sp^2-гибридном состоянии.

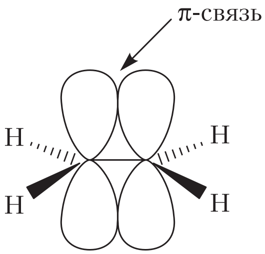


Рис. 2.9. Модель локализованной π-связи в молекуле этена

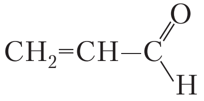
Расстояние между атомами углерода, связанными двойной связью, равно 0,134 нм, $E_{C=C}$ = 620 кДж/моль. Такая связь менее прочная, чем σ-связь, что обусловливает способность непредельных соединений вступать в реакции присоединения.

К *делокализованным* относят химические связи, в образовании которых могут принимать участие более двух электронов, принадлежащих не двум, а большему числу атомов. Поэтому такие связи называют многоэлектронными, многоядерными или *сопряженными*, а явление их возникновения — сопряжением.

Сопряжением называют образование в молекуле единого электронного облака в результате перекрывания негибридных *p*-орбиталей, разделенных одной σ-связью. Сопряжение присуще, в первую очередь, молекулам с двумя и более кратными связями между атомами, разделенными одинарной σ-связью:

$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$ бутадиен-1,3

$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2{-}CH{=}CH_2$ гексатриен-1,3,5



пропен-2-аль

Такая последовательность химических связей в молекуле называется *цепью конъюгации* (от лат. conjugate — перекрывание), а содержащие ее молекулы — *сопряженными системами.*

Способностью к делокализации в сопряженных системах обладают *p*-электроны соседних атомов, негибридные орбитали которых способны перекрываться между собой боковым способом с образованием π-связей. В сопряженных системах происходит такое электронное взаимодействие, при котором электронная

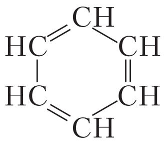
плотность в молекуле распределяется равномерно между всеми участвующими в сопряжении атомами. Длины делокализованных связей имеют промежуточное значение между длинами одинарных и кратных связей.

Сопряжение возможно только в том случае, если все атомы, принимающие участие в этом процессе, расположены в одной плоскости, т.е. выполняется условие компланарности. Для этого они должны находиться в состоянии sp^2-гибридизации.

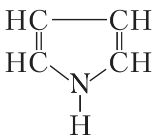
Возможны два типа сопряжения:

- π,π-сопряжение (участвуют π-электроны кратных связей);
- *p*,π-сопряжение (участвуют π-электроны кратной связи и *p*-электроны неподеленной электронной пары гетероатомов: фтора, хлора, азота, кислорода, серы).

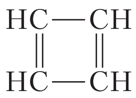
Независимо от типа сопряжения различают сопряженные системы с открытой цепью и замкнутые, или циклические, сопряженные системы:



бензол



пиррол



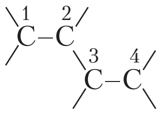
циклобутадиен-1,3

Электронное строение π,π-сопряженных систем. Примером простейшей открытой π,π-сопряженной системы является молекула бутадиена-1,3, в которой две π-связи между атомами углерода разделены одной σ-связью:

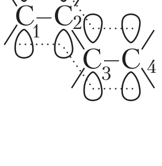
$$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$$

бутадиен-1,3

Все атомы углерода в молекуле бутадиена-1,3 находятся в состоянии sp^2-гибридизации, а сама молекула (σ-скелет) имеет плоскостную конфигурацию



Негибридные p_z-орбитали всех атомов углерода расположены перпендикулярно к плоскости молекулы, параллельно друг другу и на усредненном расстоянии друг от друга



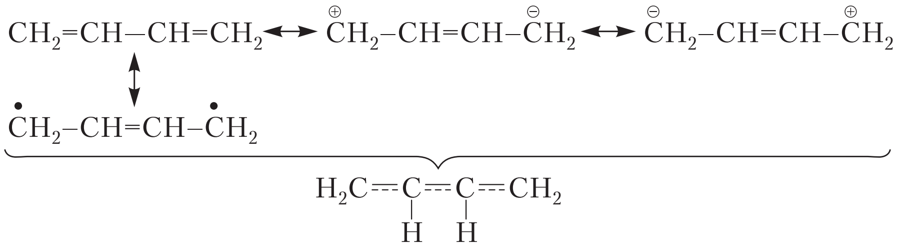
Это создает условия для их взаимного перекрывания не только между C_1–C_2 и C_3–C_4, но и между C_2–C_3 атомами. Такое перекрывание p_z-орбиталей приводит к образованию единого π-четырехэлектронного облака, т.е. происходит делокализация π-электронов и образуется π,π-сопряженная система.

При образовании сопряженной многоцентровой системы происходит частичное выравнивание длин связей. Согласно данным электронографии расстояния между атомами углерода, связанными двойной связью, в молекуле бутадиена-1,3 равны 0,137 нм, а расстояние между атомами углерода, связанными σ-связью, равно 0,148 нм, т.е. длина делокализованных связей имеет промежуточное значение между длиной одинарной (0,154 нм) и двойной (0,134 нм) связей.

Для объяснения электронного строения сопряженных систем в методе ВС используется теория резонанса (Л. Полинг, Дж. Уэланд). Согласно этой теории молекулярная или иная структура, содержащая только локализованные двухъядерные химические связи, кратность которых выражена целым числом, называется *нормальной*, *классической* или *резонансной*.

Распределение π-электронной плотности в сопряженных системах всегда можно представить несколькими альтернативными резонансными структурами, которые в таком виде реально не существуют и отличаются друг от друга только распределением электронных пар между атомами. Реальная молекула не представляется адекватно ни одной из таких структур и является промежуточным или резонансным гибридом, образовавшимся в результате суперпозиции (наложения) всех возможных классических форм. В стабилизацию данного гибрида разные предельные структуры вносят определенный вклад, который учитывается в настоящее время при помощи различных модификаций квантовомеханического метода ВС.

Для молекулы бутадиена-1,3 строение возможных предельных классических структур и их суммарный резонансный гибрид можно записать следующим образом:



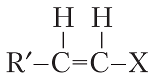
Таким образом, в реальной молекуле бутадиена-1,3 между атомами углерода нет двойных или одинарных связей, все четыре *p*-электрона делокализованы в системе сопряжения, охватывающей весь углеродный скелет.

В рамках метода МО электроны в молекулах уже изначально располагаются на молекулярных орбиталях, охватывающих всю совокупность атомов, т.е. являются делокализованными. Так, в молекуле бутадиена-1,3 в результате комбинации всех четырех негибридных 2*p*-орбиталей образуются четыре молекулярные

π-орбитали. Наименьшую энергию из них имеет связывающая π-орбиталь, охватывающая сверху и снизу все четыре атома углерода. На этой орбитали размещаются два из четырех *p*-электронов негибридных 2*p*-орбиталей. Еще два электрона заполняют следующую по энергии МО, которая имеет иную форму. Таким образом π-электроны распределены вдоль всей цепи, а не локализованы на двойных связях, как это следует из классической формулы бутадиена-1,3.

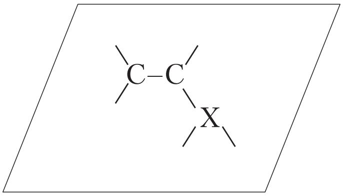
Электронное строение *p*,π-сопряженных систем. Внешним признаком *p*,π-сопряженных систем является наличие в молекуле гетероатома, содержащего на *p*-орбитали неподеленную пару электронов (например, пиррольный атом азота; см. табл. 2.1) рядом с sp^2-гибридными атомами углерода, связанными двойной связью.

В общем виде структурную формулу соединений с *p*-π-сопряжением можно представить следующим образом:

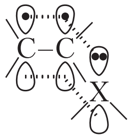


где X — Hal (F, Cl, Br), NH_2, NHR, NR_2, OH, OR, SH, SR.

Атомы углерода и гетероатома, входящие в *p*,π-сопряженную систему, расположены в одной плоскости, т.е. за счет своих sp^2-гибридных орбиталей образуют плоский σ-скелет:

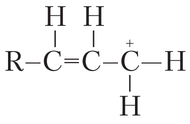


Негибридные p_z-орбитали этих атомов располагаются перпендикулярно к плоскости σ-связей, параллельно друг другу и на примерно одинаковом расстоянии друг от друга. Это создает возможность для их взаимного перекрывания и образования делокализованной многоэлектронной системы:

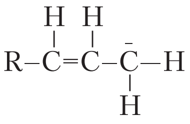


В некоторых случаях *p*,π-сопряженные системы могут включать в себя только атомы углерода, т.е. не содержать гетероатом. Их формирование происходит при образовании промежуточных короткоживущих активных частиц — карбокатионов, карбанионов, свободных радикалов — в результате гетеро- или гомо-

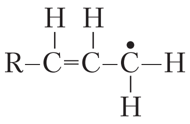
литического разрыва химической связи у насыщенного тетрагонального атома углерода, расположенного рядом с двойной связью:



карбокатион



карбоанион



свободный радикал

При расщеплении ковалентной связи атом углерода переходит в состояние sp^2-гибридизации, его негибридная p_z-орбиталь в зависимости от вида образующейся активной частицы будет содержать электронную пару (карбанион), неспаренный электрон (свободный радикал) или будет вакантной (карбокатион). Она может перекрываться с аналогичными орбиталями атомов углерода, соединенных двойной связью.

p,π-Сопряжение приводит к стабилизации активных промежуточных частиц, повышению их устойчивости и увеличению продолжительности существования.

Энергия сопряжения. Образование любой химической связи между атомами протекает с выделением энергии, что сопровождается уменьшением внутренней энергии системы и переходом ее в более устойчивое состояние. Энергия ковалентной связи зависит, в первую очередь, от площади перекрывания электронных орбиталей: чем она больше, тем связь прочнее и тем устойчивее образующаяся молекула. Поэтому сопряжение является термодинамически выгодным процессом, так как делокализация электронов в сопряженной системе сопровождается дополнительным перекрыванием электронных орбиталей, что приводит к увеличению их общей площади перекрывания и выделению большего количества энергии. Система переходит на более низкий энергетический уровень, становится термодинамически более устойчивой.

Количественно повышение термодинамической устойчивости сопряженных систем можно оценить как разность внутренней энергии молекул с изолированными (локализованными) двойными связями $E_{\text{изол}}$ и энергии аналогичных молекул с сопряженными связями $E_{\text{сопр}}$:

$$\Delta E = \sum E_{\text{изол}} - \sum E_{\text{сопр}}.$$

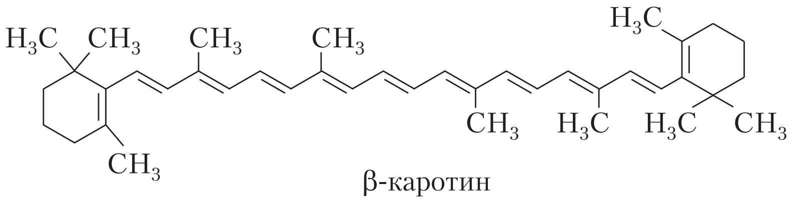
Эту разность называют ***энергией сопряжения*** или ***энергией делокализации***.

Энергия образования химической связи численно равна энергии ее разрыва. В связи с этим энергия сопряжения может быть определена практически как разность между энергией, затраченной на гидрирование систем с изолированными и с сопряженными двойными связями. Известно, что при каталитическом гидрировании веществ с изолированными двойными связями выделяется 125 кДж/моль. Теоретически при гидрировании двух двойных связей молекулы бутадиена-1,3 должно выделиться 250 кДж/моль. Экспериментально измеренная

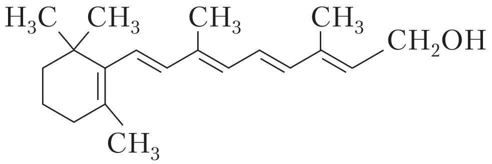
теплота гидрирования бутадиена-1,3 равна 235 кДж/моль, т.е. $\Delta E = 250 - 235 = 15$ кДж/моль; эта часть энергии выделилась в процессе сопряжения (делокализации). Следовательно, энергия сопряжения бутадиена-1,3 равна 15 кДж/моль.

Чем длиннее цепь сопряжения, тем больше энергия сопряжения, тем выше термодинамическая устойчивость соединений.

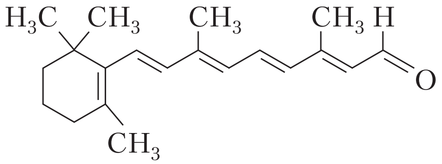
Органические соединения, молекулы которых содержат более двух двойных связей, называют ***полиенами.*** Примеры биологически важных полиенов:



β-каротин



ретинол (витамин А)



ретиналь

Каротины — растительные пигменты желто-красного или оранжевого цвета, содержащиеся в моркови, а также в томатах и сливочном масле. Известны три изомера — α-, β- и γ-каротины, различающиеся числом циклов и положением двойных связей. Молекула β-каротина симметрична и состоит из двух одинаковых частей. В организме человека (в печени) каротины ферментативно преобразуются в витамины группы А. Витамины группы А относятся к жирорастворимым витаминам и являются факторами роста. Их недостаток в питании вызывает исхудание, поражение роговицы глаза (кератиты), нарушение сумеречного зрения (куриная слепота) и понижает сопротивляемость организма инфекциям.

2.3.2. Системы с замкнутой цепью сопряжения. Ароматичность. Правило Хюккеля

Среди органических веществ с циклической сопряженной системой двойных связей выделяют группу ароматических углеводородов, характеризующихся особыми свойствами, отличающими данные соединения от близких к ним по составу алкенов, алкинов и диенов. Несмотря на то что по своей природе ароматические углеводороды или арены являются ненасыщенными соединениями, они обладают высокой термодинамической устойчивостью, стойки к действию

окислителей и нагреванию, участвуют преимущественно в реакциях замещения, с трудом (в достаточно жестких условиях) вступают в немногочисленные реакции присоединения. Первые изученные представители данного класса соединений были выделены из ароматических смол, поэтому их называли ароматическими, хотя арены, как правило, имеют резкий, специфический запах.

2.3.2.1. Ароматичность аренов

Критерии, по которым определяется принадлежность соединения к ароматическим углеводородам, были установлены Э. Хюккелем в 1931 г. и были названы *правилом Хюккеля*. Согласно этому правилу, система является ароматической, если она обладает совокупностью следующих признаков:

- имеет плоский цикл, все атомы которого находятся в состоянии sp^2-гибридизации;
- образуется сопряженная система π-электронов, охватывающая все атомы цикла;
- число электронов $N(e)$, участвующих в циклическом сопряжении, удовлетворяет соотношению

$$N(e) = 4n + 2, \qquad (2.3)$$

где n = 0, 1, 2, 3, ...

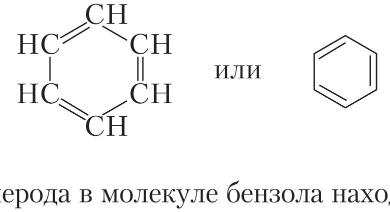
Если не выполняется хотя бы один из этих критериев, соединение не является ароматическим.

Правило Хюккеля применимо и к конденсированным системам, состоящим из двух и более циклов и не имеющим атомов, которые являются общими более чем для двух циклов.

Ароматическими могут быть не только карбоциклические углеводороды, но и многие гетероциклические соединения.

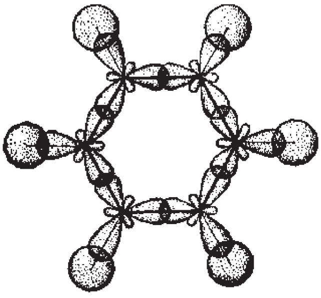
Соединение, у которого число электронов, участвующих в сопряжении, равно $4n$, считается ***антиароматическим***. Обычно такие соединения неустойчивы.

Простейшим ароматическим углеводородом является бензол C_6H_6:



Все шесть атомов углерода в молекуле бензола находятся в состоянии sp^2-гибридизации. За счет своих трех гибридных орбиталей каждый атом углерода образует σ-связи с двумя соседними атомами углерода и одним атомом водорода. Так как гибридные облака атомов углерода лежат в одной плоскости, то и вся молекула бензола в результате этого является плоской. Валентные углы

между σ-связями составляют 120°, поэтому атомы углерода образуют правильный шестиугольник



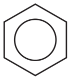
Каждый атом углерода имеет одну негибридную p_z-орбиталь; орбитали располагаются на одинаковом расстоянии перпендикулярно к плоскости молекулы, параллельно друг другу (рис. 2.10).

Вследствие взаимодействия между собой негибридные *p*-электронные облака атомов углерода перекрываются не попарно (с образованием двухэлектронных π-связей), а все вместе, образуя над и под плоскостью молекулы единое π-электронное облако из шести электронов (рис. 2.11):

Таким образом, в молекуле бензола осуществляется циклическое π,π-сопряжение, для которого $n = 1$ и $N(e) = 6$, $4n + 2 = 6$.

В ароматических соединениях наблюдается более полное перекрывание орбиталей и выравнивание длин связей по сравнению с другими сопряженными системами. Так, например, в молекуле бензола в отличие от бутадиена-1,3 все связи между атомами углерода имеют длину 0,139 нм.

Равноценность связей между атомами углерода в бензольном кольце в структурных формулах бензола и других ароматических соединений часто изображают кружком внутри цикла:



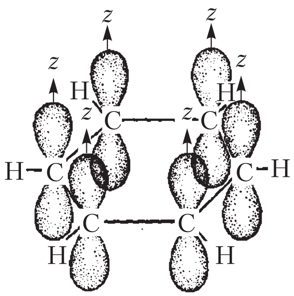


Рис. 2.10. Схема образования единой π-электронной системы в молекуле бензола

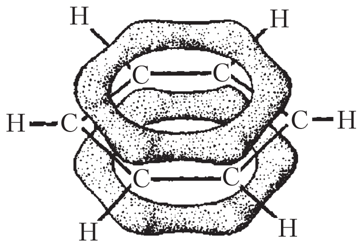
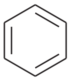
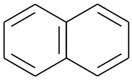
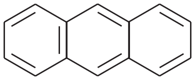
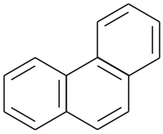
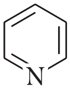
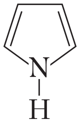
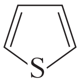
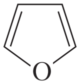


Рис. 2.11. Граничная поверхность трехмерной π-электронной плотности в молекуле бензола

Более полное перекрывание орбиталей в молекулах ароматических соединений приводит к резкому увеличению энергии сопряжения по сравнению с открытыми сопряженными системами, например в молекуле бензола энергия сопряжения в десять раз больше, чем в молекуле бутадиена-1,3 (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Значения энергии сопряжения различных ненасыщенных соединений

Соединение		Энергия сопряжения, кДж/моль
формула	название	
$CH_2=CH-CH=CH_2$	Бутадиен-1,3	15
	Бензол	151
	Нафталин	255
	Антрацен	349
	Фенантрен	382
$CH_2=CH-CH=CH-CH=CH_2$	Гексатриен-1,3,5	18
	Пиридин	96
	Пиррол	89
	Тиофен	120
	Фуран	66

Бензол с трудом вступает в реакции присоединения, так как это приводит к разрушению циклического сопряжения, переходу молекулы в значительно более высокое энергетическое состояние, а значит, термодинамически менее устойчивое, поэтому реакции присоединения протекают только в очень жестких условиях.

Реакции замещения не приводят к разрушению сопряжения и поэтому являются для бензола и других ароматических соединений более предпочтительными и энергетически выгодными.

Ароматичность не является экспериментально измеряемой характеристикой, поэтому не существует однозначного критерия (например, величина энергии сопряжения, правило Хюккеля) для установления степени ароматичности, т.е. степени подобия свойств другого вещества свойствам бензола.

С точки зрения метода МО стабилизация молекулы или иона, обладающих циклической структурой, вследствие понижения энергии их электронов достигается при полном заполнении электронами всех связывающих МО, которые образовались в результате линейной комбинации исходных негибридных атомных 2*p*-орбиталей. При этом одновременно образовавшиеся разрыхляющие МО должны быть полностью вакантными.

Рассмотрим электронное строение бензола с позиции метода МО. В молекуле бензола шесть σ-связей С–С и шесть σ-связей С–Н. Кроме того, каждый из шести атомов углерода, находящихся в sp^2-гибридном состоянии, имеет *p*-орбиталь. Эти орбитали ориентированы перпендикулярно к плоскости σ-скелета. Шесть *p*-орбиталей молекулы бензола комбинируются с образованием шести молекулярных *p*-орбиталей: три из них связывающие, а три — разрыхляющие (рис. 2.12).

π-Молекулярная орбиталь с самой низкой энергией — π_1-орбиталь — не имеет узловых поверхностей и охватывает все шесть атомов углерода. Она содержит все шесть *p*-орбиталей, перекрывающихся по кольцу. За ней следуют орбитали с более высокой энергией — π_2 и π_3. Они обладают одинаковыми энергиями и имеют по одной узловой поверхности (или просто узлу). Узел на орбитали π_2 перпендикулярен к узлу на орбитали π_3. Все эти МО (π_1, π_2, π_3) — связывающие и в обычных условиях заполнены шестью π-электронами бензола. Остальные три π-МО (π_4^*, π_5^*, π_6^*) обладают еще более высокой энергией, так как содержат две (π_4^*, π_5^*) и три (π_6^*) узловые поверхности. При обычных условиях все три π^*-разрыхляющие МО бензола вакантные.

Молекула бензола в обычных условиях потому и устойчива и термодинамически выгодна, что все шесть *p*-электронов заселяют три связывающие МО. Общая симметрия занятых π-МО бензола делает распределение электронной плотности между всеми атомами углерода цикла равномерным.

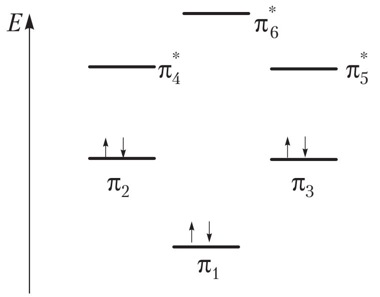


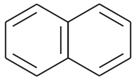
Рис. 2.12. Диаграмма относительных энергий π-молекулярных орбиталей бензола: π_1, π_2, π_3 — связывающие МО; π_4^*, π_5^*, π_6^* — разрыхляющие МО

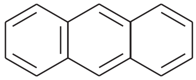
Ароматические углеводороды характеризуются более высокой радиационной стойкостью по сравнению с другими классами органических веществ. В значительной степени это важное свойство обусловлено наличием в их молекулах «ароматических» электронных структур, способствующих равномерному распределению энергии поглощенного ионизирующего излучения, которая затем постепенно снова выделяется в окружающую среду, не разрывая химических связей.

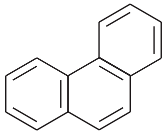
Многие биомолекулы, участвующие в фундаментальных процессах живой материи, содержат ароматические фрагменты, что обусловливает высокую резистентность (сопротивляемость) данных веществ к действию радиации. Это особенно важно для нуклеиновых кислот, ответственных за передачу и сохранение наследственной информации живых организмов.

2.3.2.2. Конденсированные карбоциклические ароматические соединения

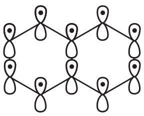
Ароматические свойства характерны и для конденсированных систем. *Конденсированные карбоциклические соединения* содержат два и более циклов, которые имеют общие пары атомов углерода:

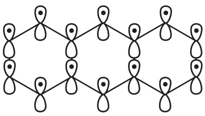

нафталин

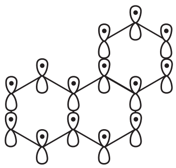

антрацен


фенантрен

В этих системах все атомы углерода находятся в состоянии sp^2-гибридизации, следовательно, σ-скелет молекул плоскостной, а негибридные p-орбитали атомов углерода располагаются перпендикулярно к плоскости σ-скелета и параллельно друг другу. Сопряжение замкнутое, в сопряжении участвуют 10 (нафталин) и 14 p-электронов (антрацен, фенантрен):


нафталин

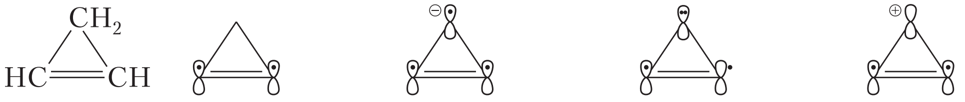

антрацен


фенантрен

Число электронов, участвующих в сопряжении, удовлетворяет соотношению (2.3): $N(e) = 10$, $n = 2$; $N(e) = 14$, $n = 3$. Следовательно, эти системы, подобно бензолу, проявляют ароматические свойства.

2.3.2.3. Небензоидные карбоциклические ароматические системы

Явление ароматичности присуще не только ненасыщенным шестичленным, но и трех-, четырех-, пяти- и семичленным циклам, в которых число электронов, участвующих в сопряжении, удовлетворяет правилу Хюккеля. Такие соединения называются *небензоидными ароматическими* соединениями. Они известны и подробно изучены. Однако ароматическими свойствами обладают не молекулы небензоидных ароматических соединений, а их ионные структуры. Так, среди возможных производных циклопропена:

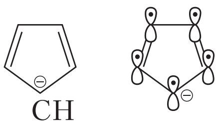


циклопропен циклопропенил-анион циклопропенил-радикал циклопропенил-катион

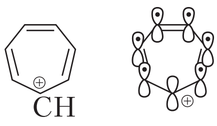
удовлетворяет всем критериям ароматичности только циклопропенил-катион.

Циклопропен относят к неароматическим соединениям, так как у него нет сопряженной системы; циклопропенил-анион принадлежит к антиароматическим соединениям, так как в сопряжении участвуют четыре электрона, т.е. не выполняется соотношение (2.3) $N(e) = 4$, $n = 1/2$; циклопропенил-радикал также является неароматическим соединением (сопряженная система включает в себя три электрона). Циклопропенил-катион является ароматической системой, так как в результате сопряжения на трех атомах углерода делокализованы два электрона, т.е. соотношение (2.3) выполняется: $N(e) = 4n + 2 = 2$, $n = 0$.

Среди производных циклопентадиена и циклогептатриена ароматическими системами являются циклопентадиенил-анион и циклогептатриенил-катион — катион тропилия, удовлетворяющие всем критериям ароматичности:

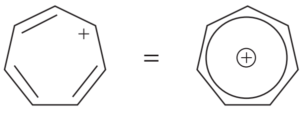


циклопентадиенил-анион



циклогептатриенил-катион

Поскольку сопряжение — это делокализация электронной плотности, то правильнее изображать катион тропилия так:



подчеркивая тем самым, что заряд принадлежит всей сопряженной системе.

2.3.2.4. Гетероциклические ароматические системы

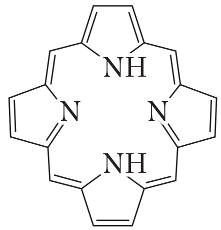
В гетероциклических молекулах единая π-электронная система образуется с участием *p*-орбиталей атомов углерода и *p*-орбиталей гетероатомов:

Одним из важнейших гетероциклов является ***пиррол***. Ароматическая система в пирроле, а также в тиофене и фуране образуется за счет пяти *p*-орбиталей: четырех атомов углерода и одной гетероатома, на которой находится неподеленная пара электронов. В пирроле неподеленная пара электронов атома азота находится на *p*-орбитали и участвует в сопряжении, ее изображают над N в виде двух точек внутри цикла. Таким образом, шесть *p*-электронов образуют замкнутую систему сопряжения.

Пиррольный атом азота находится в состоянии sp^2-гибридизации (см. табл. 2.1).

Три sp^2-гибридные орбитали атома азота, содержащие по одному электрону, образуют три σ-связи (с двумя атомами углерода и одним атомом водорода), а негибридная *p*-орбиталь, содержащая неподеленную пару электронов, участвует в образовании *p*-π-π-сопряженной системы. В результате sp^2-гибридизации АО всех атомов цикла система сопряжения становится замкнутой и включает шесть *p*-электронов, т.е. выполняется правило Хюккеля при $n = 1$. Эта система, подобно бензолу, имеет ароматические свойства, но является π-*избыточной*, так как на пять атомов цикла приходится шесть *p*-электронов. Пиррол легче, чем бензол, вступает в реакции замещения. Энергия сопряжения в пирроле равна 110 кДж/моль.

Пиррол входит в состав многих биологически важных соединений, например порфиринов. Четыре пиррольных ядра образуют порфин — плоскостную ароматическую систему, в которой в сопряжении участвуют 26 *p*-электронов, т.е. выполняется соотношение (2.3) при $n = 6$.



Порфин обладает высокой стабильностью ($E_{сопр}$ = 840 кДж/моль). Порфиновая структура входит в состав гемоглобина и хлорофилла, где образует комплексы соответственно с Fe^{2+}- и Mg^{2+}-ионами.

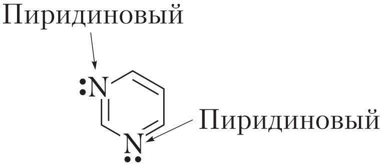
Примером шестичленных гетероциклических соединений является ***пиридин***. Ароматическая система в пиридине образуется при участии пяти *p*-орбиталей атомов углерода и одной *p*-орбитали атома азота, содержащей один электрон.

Пиридиновый атом азота находится в состоянии sp^2-гибридизации (см. табл. 2.1). На *p*-орбитали атома азота находится один электрон, эта орбиталь участвует в образовании π-связи с атомом углерода, а неподеленная пара электронов находится на sp^2-гибридной орбитали и не участвует в сопряжении; ее изображают под атомом N в виде двух точек снаружи цикла.

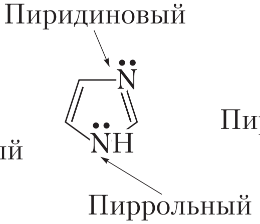
Пиридин соответствует правилу Хюккеля и проявляет ароматические свойства. Поскольку атом азота имеет бóльшую электроотрицательность, чем атом углерода, то общая электронная плотность смещается к нему, и такая система является π-*недостаточной*.

Пиридин по сравнению с бензолом труднее вступает в реакции замещения; энергия сопряжения в пиридине равна 134 кДж/моль.

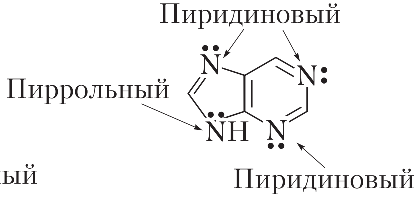
Гетероциклические соединения могут содержать несколько (два и более) гетероатомов, например:



пиримидин



имидазол



пурин

Цикл имидазола содержится в аминокислоте гистидине, биогенном амине гистамине и других соединениях. Устойчивое ароматическое ядро пиримидина входит в состав пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот: урацила, тимина и цитозина.

Важнейшей конденсированной гетероциклической системой является ***пурин***, ядро которого входит в состав пуриновых оснований нуклеиновых кислот — аденина и гуанина. Ядро пурина состоит из конденсированной системы пиримидина и имидазола, содержит три пиридиновых и один пиррольный атом азота. Образуется π-π-π-π-*p*-сопряженная система, включающая 10 *p*-электронов и удовлетворяющая соотношению (2.3) при $n = 2$.

2.3.3. Электронные эффекты

В молекулах, содержащих различные по электроотрицательности атомы, электронная плотность химических связей распределена неравномерно, что приводит к поляризации ковалентной связи и появлению частичных зарядов, обозначаемых δ.

Индуктивный эффект. Смещение электронной плотности, передающееся по механизму электростатической индукции по цепи σ-связей, называется ***индуктивным эффектом*** и обозначается *I*. Влияние *I*-эффекта в цепи постепенно ослабевает; как правило, через три-четыре связи он уже не проявляется.

Заместители, к которым смещается электронная плотность по цепи σ-связей, проявляют отрицательный индуктивный эффект (–*I*). Графически индуктивный эффект изображается стрелочкой, совпадающей с σ-связью, острие которой направлено к более электроотрицательному атому:

$$CH_3\rightarrow \overset{\delta^{+''}}{C}H_2\rightarrow \overset{\delta^{+'}}{C}H_2\rightarrow \overset{\delta^{+}}{C}H_2\rightarrow \overset{\delta^{-}}{Cl}$$

1-хлорбутан

$-I_{Cl}\quad \delta^{+} > \delta^{+'} > \delta^{+''}$

$$CH_3\rightarrow \overset{\delta^{+'}}{C}H_2\rightarrow \overset{\delta^{+}}{C}H_2\rightarrow \overset{\delta^{-}}{O}H$$

пропанол-1 $\quad -I_{OH}$

Индуктивный эффект атома водорода принято считать равным нулю.

Заместители, от которых смещается электронная плотность, проявляют положительный индуктивный эффект (+*I*). Так, все алкильные радикалы обладают +*I*-эффектом.

Индуктивный эффект может проявляться при поляризации π-связи (поляризацию π-связи показывают изогнутой стрелкой). В этом случае его обозначают как *I*π-эффект:

$$\overset{\delta^{+}}{C}H_3\rightarrow \overset{\delta^{+'}}{C}H_2 = \overset{\delta^{-}}{C}H_2$$

пропен

В молекуле пропена CH_3-группа выступает в роли электронодонорного заместителя.

Мезомерный эффект. Перераспределение р-электронной плотности в сопряженной системе под влиянием заместителя, вступающего в π-π- или *р*-π-сопряжение с этой системой, называется ***мезомерным эффектом*** (*М*-эффект). Графически мезомерный эффект изображается изогнутой стрелкой, которая показывает направление смещения электронной плотности.

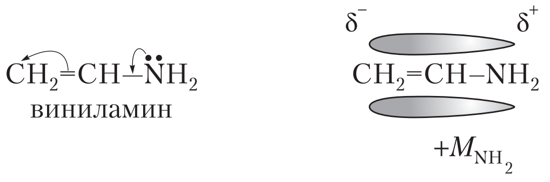
Если заместитель вступает в π-π-сопряжение, то электронная плотность сопряженной системы будет смещаться в сторону более электроотрицательного атома π-связи заместителя, который при этом будет оказывать отрицательный мезомерный эффект (–*М*-эффекта):

$$\overset{\delta^{+}}{C}H_2 = \overset{\delta^{-}}{C}H - \underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}} = \overset{\delta^{-}}{O}$$

акролеин ($-I_{CHO}$, $-M_{CHO}$)

Если заместитель имеет *р*-орбиталь с неподеленной парой электронов (*р*-π-сопряжение), то электронная плотность сопряженной системы смещается

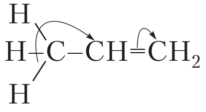
к атому, на *p*-орбитали которого меньшее количество электронов, т.е. электронная плотность на заместителе уменьшается (+*M*-эффект). Так как π-связь более подвижна и легче поляризуется, то мезомерный эффект передается по всей сопряженной системе:



Заместители, понижающие электронную плотность в сопряженной системе (смещающие ее на себя), проявляют отрицательный мезомерный эффект (–*M*-эффект). К ним относятся заместители, содержащие кратные связи с атомом кислорода.

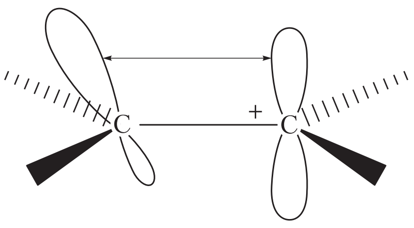
Заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе (смещающие ее от себя), проявляют положительный мезомерный эффект (+*M*-эффект). К ним относятся заместители, включающие атомы с неподеленными парами электронов, например аминогруппа в анилине, гидроксильная группа в фенолах.

Гиперконъюгация. Эффект, подобный +*M*-эффекту, возникает при замещении метильной группой атома водорода, связанного с атомом углерода, образующим кратную связь. При этом электронная плотность смещается в сторону кратной связи, что изображается с помощью изогнутой стрелки:



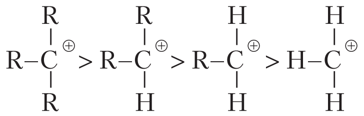
Таким образом, в данном случае имеет место не только поляризация σ-связи за счет индуктивного эффекта, но и сопряжение σ-электронной плотности с π-электронной плотностью.

Еще более наглядно данный эффект проявляется в карбокатионах (например, $CH_3–\overset{\oplus}{C}H_2$), где делокализация электронной плотности σ-связи C–H осуществляется при участии вакантной *p*-орбитали соседнего атома углерода:



Орбитальная картина гиперконъюгации

С позиций метода МО проявление такого эффекта может быть объяснено следующим образом: на низшем энергетическом уровне находятся электроны, образующие σ-связи в метильной группе, при этом имеются свободные орбитали с более высокой энергией, распределение электронов на которых похоже на состояние с *p*-орбиталями. Если в метильной группе появляется такой возбужденный *p*-электрон, то он может вступить в сопряжение или с π-связью, или с вакантной *p*-орбиталью карбокатиона, что уменьшит общую энергию системы; когда уменьшение энергии превышает ее затраты на возбуждение электрона, получается некоторый выигрыш в энергии. Данное явление называется ***σ-π-сопряжением*** или ***гиперконъюгацией*** (сверхсопряжением). По мере замещения атомов водорода метильной группы алкильными радикалами возможность σ-π-сопряжения уменьшается, поэтому третичные карбокатионы стабильнее вторичных, которые стабильнее первичных:



Другие электронные эффекты. Наличие заряда или избыточного заряда на заместителе X при поляризации связи C–X может оказывать влияние на электронную плотность в другом участке молекулы. Подобное влияние быстро ослабевает с увеличением расстояния от заместителя. Такой эффект называют ***эффектом поля*** и обозначают ±*F*.

Совокупность влияния всех электронных эффектов представляет собой ***полярный эффект*** (*P*-эффект). Все эффекты, оказываемые заместителями, могут быть истолкованы как возмущение МО за счет их взаимодействия с АО заместителя. Взаимодействие может иметь электростатический характер или быть результатом перекрывания и смещения орбиталей заместителя и остальной части молекулы. Очевидно, что существует принципиальная возможность взаимодействия не только между π-π- или *p*-π-орбиталями, но и между σ-π-, σ-*p*-, σ-σ-, π-σ-орбиталями. Единственное необходимое условие для этого — благоприятное пространственное расположение орбиталей и их симметрия, что и следует учитывать при обсуждении возможных взаимодействий между орбиталями в данной молекуле.

Электронодонорные и электроноакцепторные заместители. В молекулах органических соединений электронные эффекты заместителей могут действовать либо согласованно, либо в противоположных направлениях. При оценке влияния заместителя на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать результирующее действие электронных эффектов (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Электронные эффекты заместителей

Заместитель	*I*-эффект	*M*-эффект	Соотношение	Характер заместителя
R (алкилы)	+*I*	—	—	Электронодонор
$-NH_2$	–*I*	+*M*	+*M* > –*I*	Электронодонор

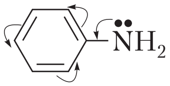
Окончание табл. 2.3

Заместитель	*I*-эффект	*M*-эффект	Соотношение	Характер заместителя
–OH, –SH	–*I*	+*M*	+*M* > –*I*	Электронодонор
–O–R	–*I*	+*M*	+*M* > –*I*	Электронодонор
Галогены	–*I*	+*M*	–*I* > +*M*	Электроноакцептор
>C=O	–*I*	–*M*	–*I*, –*M*	Электроноакцептор
–C(=O)–OH	–*I*	–*M*	–*I*, –*M*	Электроноакцептор
$–SO_3H$	–*I*	–*M*	–*I*, –*M*	Электроноакцептор
$–NO_2$	–*I*	–*M*	–*I*, –*M*	Электроноакцептор

Один и тот же заместитель может быть и электроноакцептором (ЭА) и электронодонором (ЭД). Например, аминогруппа в молекуле этиламина является ЭА, а в молекуле анилина — ЭД:

$$CH_3 \rightarrow CH_2 \rightarrow \ddot{N}H_2$$

этиламин ($-I_{NH_2}$)



анилин ($-I_{NH_2} < +M_{NH_2}$)

Электронодонорные заместители активируют, а электроноакцепторные дезактивируют бензольное кольцо в реакциях замещения. Так, бензол более токсичен для человека, чем толуол. Это связано с наличием у толуола электронодонорной метильной группы, увеличивающей электронную плотность в бензольном ядре, и при попадании в организм человека толуол легче вступает в реакции трансформации, чем бензол.

Распределение электронной плотности определяет реакционную способность соединения и его реакционные центры.

ГЛАВА 3. СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Стереохимия (от греч. stereos — пространственный) — раздел химии, изучающий пространственное трехмерное строение органических соединений и его влияние на физические и химические свойства веществ, характер и механизм протекания химических процессов.

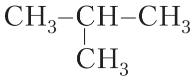
Можно выделить три основные части стереохимии:

- статическая, или конфигурационная, стереохимия — изучает пространственное строение молекул и его влияние на физические и химические свойства вещества;
- конформационный анализ — изучает зависимость физических и химических свойств веществ от конформационного состояния молекул;
- динамическая стереохимия — изучает стерический ход химических процессов (влияние пространственной структуры реагирующих веществ на направление реакций и характер образующихся продуктов реакции).

Молекулярные формулы, например C_4H_{10}, отражают только элементный состав молекулы, структурные — двумерное строение молекул, т.е. количество, природу и последовательность связей в них. Например, структурные формулы молекул бутана и изобутана, которые имеют общую молекулярную формулу C_4H_{10}, позволяют показать порядок расположения связей в молекулах этих соединений:

$CH_3–CH_2–CH_2–CH_3$

бутан

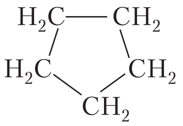


изобутан

При рассмотрении структурных формул соединений пентена-1 и циклопентана с общей молекулярной формулой C_5H_{10} очевидно, что эти соединения отличаются природой и последовательностью связей:

$CH_3–CH_2–CH_2–CH{=}CH_2$

пентен-1 (δ-, π-связи)



циклопентан (σ-связи)

Структура молекулы — это определенная последовательность соединения атомов в молекуле. Различие в структуре обусловливает существование структурных изомеров — соединений, имеющих одинаковый состав, но различное строение и свойства.

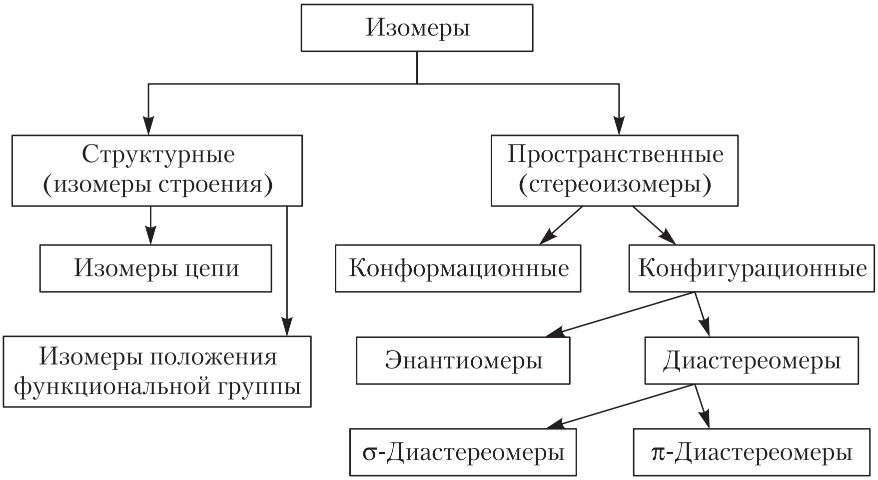


Рис. 3.1. Классификация изомеров

Изомерия подразделяется на структурную и пространственную, или стереоизомерию (рис. 3.1).

Стереоизомерия — явление существования изомеров, имеющих один и тот же порядок соединения атомов, но разное расположение атомов в пространстве (стереоизомеров). ***Стереоизомеры*** — соединения с одинаковой последовательностью химических связей атомов в молекуле, но с разным расположением этих атомов относительно друг друга в трехмерном пространстве.

Одним из видов стереоизомерии является ***энантиомерия***, ранее называемая оптической изомерией.

В начале XX в. было установлено, что ряд органических веществ, в том числе и выделяемых из живых объектов, обладают способностью вращать плоскость поляризации света. Такие вещества получили название оптически активных.

Было обнаружено три разновидности молочной кислоты, имеющие одинаковую структурную формулу, но отличающиеся направлением вращения плоскости поляризации света и другими свойствами: одна была левовращающей, другая — правовращающей, а третья не обладала оптической активностью. Невозможно было объяснить и существование двух разновидностей 2-бутендиовой кислоты: фумаровой и малеиновой кислот, различающихся физическими (температура плавления) и химическими свойствами.

Эти и целый ряд других фактов получили объяснение благодаря развитию стереохимических представлений, которые впервые были сформулированы одновременно в работах Я.Х. Вант-Гоффа и Ж.А. Ле Беля (1874).

В соответствии с теорией Вант-Гоффа, атом углерода имеет тетраэдрическую конфигурацию, т.е. четыре его валентности направлены к углам тетраэдра, в центре которого находится ядро атома углерода.

Современное понятие «структура молекулы» более широкое, т.е. наряду с понятием химического строения оно включает и стереохимические компо-

ненты — конфигурацию и конформацию, отражающие пространственное строение молекул.

Конфигурация — это определенное пространственное расположение атомов в молекуле относительно стерического центра без учета различий, возникающих за счет вращения вокруг одинарных связей. Такими стерическими центрами могут быть асимметрический атом углерода, хиральная ось или плоскость, плоскость двойной связи или цикла, спиральность. *Конфигурационные стереоизомеры*, в свою очередь подразделяются на энантио- и диастереомеры, среди которых выделяют σ- и π-диастереомеры (см. п. 3.3.4, 3.3.5).

Очевидно, что пространственная структура молекулы является отражением пространственной направленности валентных АО, участвующих в формировании σ-связей.

Конформация — пространственная форма молекулы, возникающая в результате внутреннего вращения ее фрагментов (атомов) вокруг σ-связей. σ-Связь имеет вращательную ось симметрии, совпадающую с линией связи. В результате вокруг одинарной углерод-углеродной связи может осуществляться свободное вращение, энергетический барьер которого невысок. Конформационные изомеры (конформации) одного и того же соединения различаются только углом поворота фрагментов молекулы вокруг одной или нескольких σ-связей и обычно не могут быть выделены в индивидуальном состоянии.

Часто тонкие различия в пространственной структуре природных соединений обусловливают и специфический характер их биологической активности.

3.1. Конфигурация и конформации ациклических соединений

3.1.1. Молекулярные модели. Стереохимические формулы

В молекуле простейшего углеводорода метана четыре sp^3-гибридные орбитали атома углерода перекрываются с четырьмя *s*-орбиталями атомов водорода, образуя четыре одинаковые σ-связи. Поскольку sp^3-гибридные АО углерода направлены тетраэдрически, то и образующиеся σ-связи также будут направлены тетраэдрически. Пространственное расположение σ-связей, как правило, отражает пространственную структуру молекулы. Следовательно, молекула метана будет иметь тетраэдрическую конфигурацию. Расстояние между атомами углерода и водорода, связанными σ-связью, равно 0,109 нм, энергия связи С–Н — 414 кДж/моль.

Для наглядного представления пространственной структуры органических молекул широко используются ***молекулярные модели***. Известно несколько типов моделей: шаростержневые, полусферические, скелетные (рис. 3.2) и др.

Самыми простыми являются *шаростержневые модели*, в которых атомы представлены в виде шариков (сфер) одинакового радиуса, но разного цвета (углерод — черный, водород — белый, кислород — красный, азот — синий,

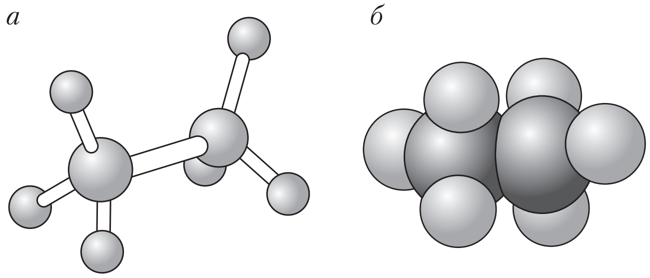


Рис. 3.2. Молекулярные модели:
а — шаростержневые; *б* — полусферические

хлор — зеленый и т.д.), соединенных химическими связями — стержнями. Шаростержневые модели наглядно отражают взаимное расположение атомов в пространстве и валентные углы, но не дают правильного представления об истинной форме молекулы, заполнении пространства внутри нее.

Заполненность внутримолекулярного пространства, истинную форму молекул хорошо передают *полусферические модели Стюарта—Бриглеба*. В этих моделях атомы изображаются в виде сфер с радиусом, пропорциональным ван-дер-ваальсовым радиусам атомов; для sp^3-гибридного атома углерода этот радиус равен 0,18 нм. В сфере срезаны симметрично четыре сегмента на расстоянии, пропорциональном ковалентному радиусу углерода, равному 0,077 нм. В результате получается тетрагональный атом углерода (рис. 3.3). Атом водорода образует одну σ-связь и имеет форму полусферы.

Для изображения на плоскости тетраэдрической конфигурации атома углерода используются ***стереохимические формулы***, или клиновидные проекции. Для их изображения тетраэдрическую модель молекулы, например метанола CH_3OH (рис. 3.4), ориентируют так, чтобы атом углерода и две его связи находились в плоскости, тогда третья связь будет направлена вперед от плоскости проекции, а четвертая — за плоскость проекции. Связь, направленную вперед,

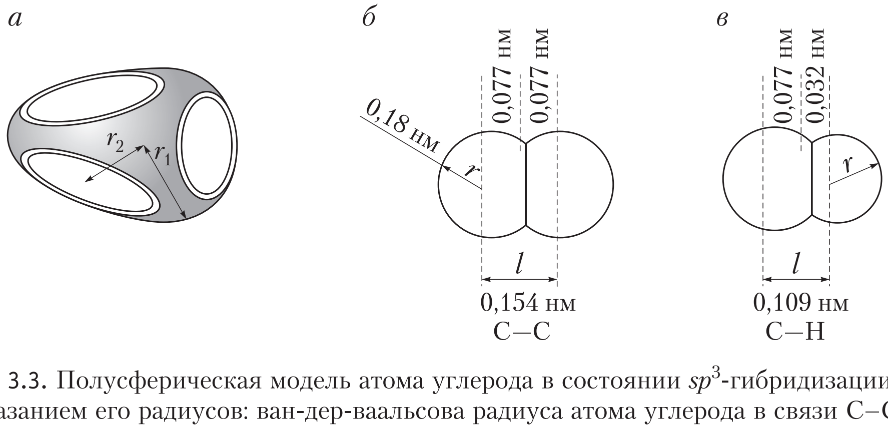


Рис. 3.3. Полусферическая модель атома углерода в состоянии sp^3-гибридизации (*а*) с указанием его радиусов: ван-дер-ваальсова радиуса атома углерода в связи С–С (*б*) и ковалентного радиуса атома углерода в связи С–Н (*в*); *l* — длина связи

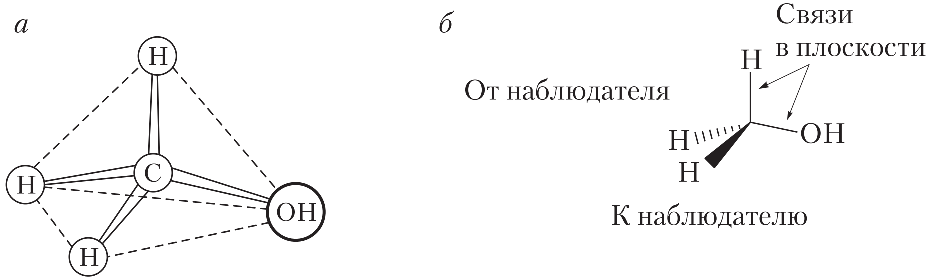
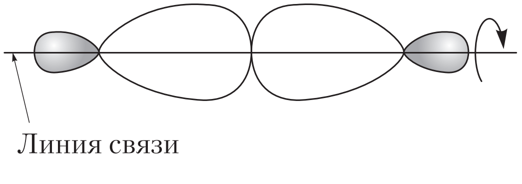


Рис. 3.4. Тетраэдрическая модель (*а*) и стереохимическая формула (*б*) метанола

изображают сплошным клином, основанием, направленным к наблюдателю; связь, направленную за плоскость проекции, изображают заштрихованным клином.

3.1.2. Конфигурация и конформации этана. Проекционные формулы Ньюмена

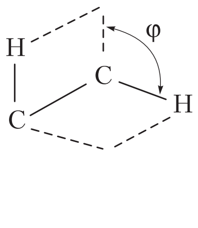
В молекуле этана, наряду с σ-связями С–Н, имеется и σ-связь С–С, образованная перекрыванием двух sp^3-гибридных АО углерода. Длина σ-связи С–С 0,154 нм, энергия 348 кДж/моль. Вокруг σ-связи возможно вращение отдельных фрагментов молекулы (заместителей), так как она имеет ось симметрии, совпадающую с линией σ-связи:



При вращении метильных групп вокруг связи С–С в молекуле этана будут возникать разные конформации, различающиеся запасом внутренней энергии.

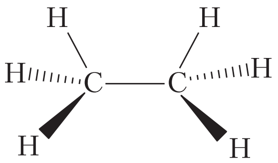
Взаимные переходы конформаций осуществляются без разрыва σ-связей. Угол поворота вокруг σ-связи называется торсионным и обозначается греческой буквой φ (фи).

Торсионный угол — это двугранный угол, образованный плоскостями, в которых лежат связи соседних атомов четырехатомного фрагмента молекулы:

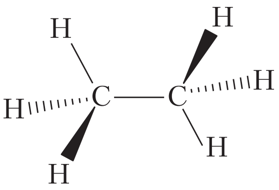


Минимальное значение при отсчете торсионного угла принимают равным 60°, следовательно, из множества возникающих конформаций во внимание принимается только шесть. Относительно большей внутренней энергией обычно обладают конформации, в которых заместители находятся на самом близком расстоянии друг от друга, такие конформации называют ***заслоненными***. Конформации, у которых заместители наиболее удалены друг от друга в пространстве, т.е. с относительно меньшей внутренней энергией, называются ***заторможенными***.

Этан имеет три заслоненные и три заторможенные конформации:



заслоненная E_{max}



заторможенная E_{min}

Проекционные формулы Ньюмена. Наряду со стереохимическими формулами, для изображения конформаций на плоскости используют проекционные формулы Ньюмена (проекции Ньюмена). Для этого молекулу располагают так, чтобы одна σ-связь, относительно которой происходит вращение, была перпендикулярна к плоскости листа бумаги. Ближайший к наблюдателю атом углерода обозначают точкой, а отходящими от нее тремя лучами — остальные σ-связи этого атома углерода. Атом углерода, наиболее удаленный от наблюдателя, изображают в виде окружности и «выступающих» из нее черточек — σ-связи (рис. 3.5).

Каждая из трех конформаций имеет одинаковую энергию и поэтому их называют *вырожденными*. Внутренняя энергия заслоненной конформации этана на 12 кДж/моль больше, чем энергия его заторможенной конформации (рис. 3.6).

Разность энергий различных конформаций составляет энергетический барьер вращения, его существование связано с взаимодействием противолежащих σ-связей С–Н при их сближении в заслоненной конформации. Такое увеличение энергии системы называют ***торсионным напряжением***, оно обусловлено отталкиванием электронных облаков связей противостоящих атомов.

У более сложных соединений наряду с торсионным напряжением действует еще один фактор, затрудняющий свободное вращение, — ***ван-дер-ваальсово напряжение***, обусловленное силами отталкивания между валентно не связанными, но большими по объему заместителями, находящимися на расстоянии, меньшем суммы их ван-дер-ваальсовых радиусов.

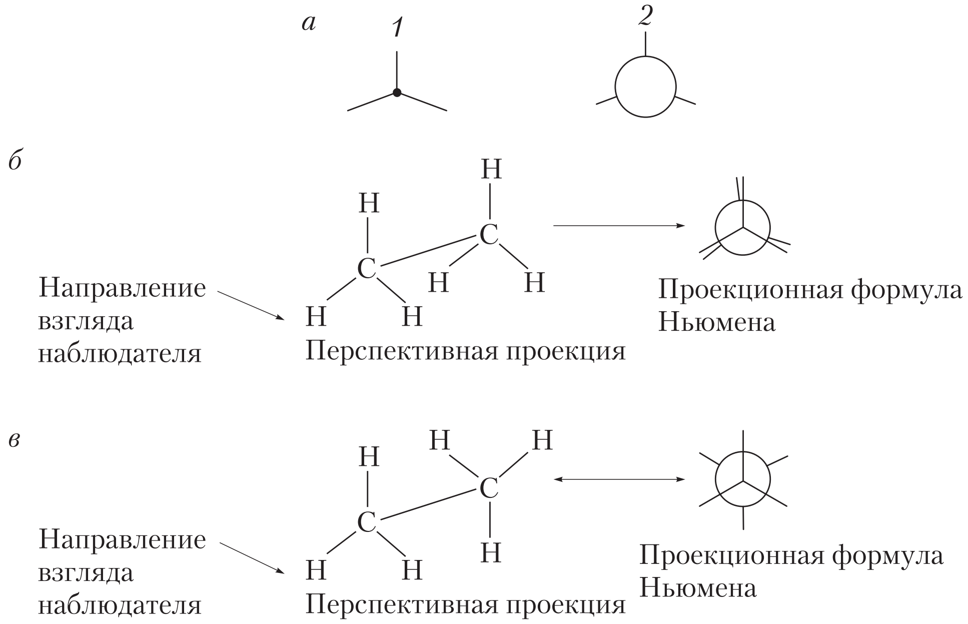


Рис. 3.5. Изображение в проекционных формулах Ньюмена:
а — ближайшего (*1*) и наиболее удаленного (*2*) от наблюдателя атома углерода;
б — заслоненной конформации этана; *в* — заторможенной конформации этана

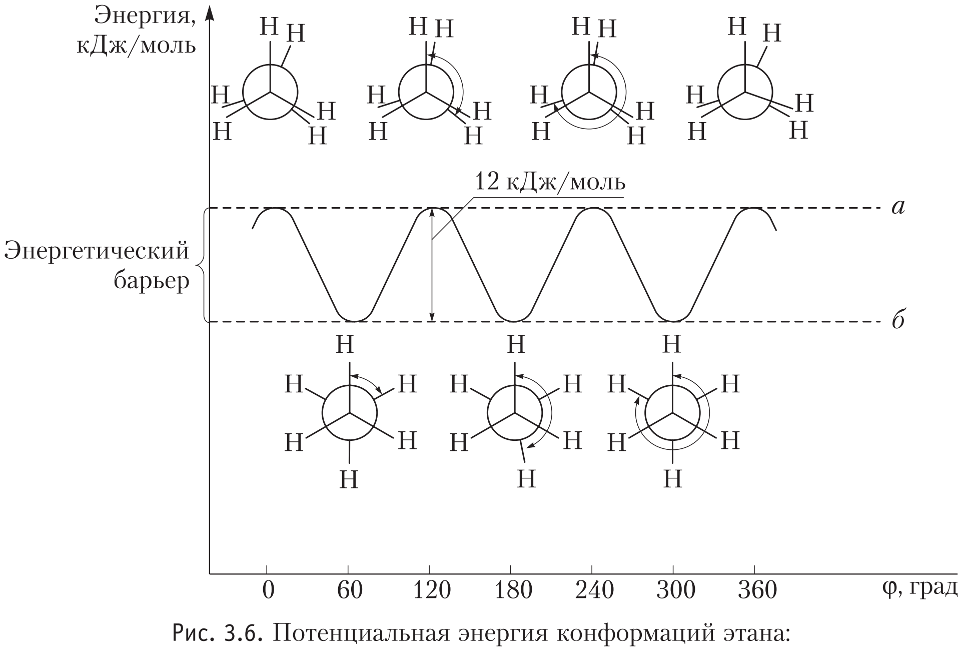


Рис. 3.6. Потенциальная энергия конформаций этана:
а — заслоненной; *б* — заторможенной

3.1.3. Конформации бутана и замещенных углеводородов

Рассмотрим конформации более сложной молекулы *н*-бутана, возникающие при вращении метильных групп вокруг центральной C–C-связи. Наиболее выгодной является заторможенная (*анти*-) конформация IV (рис. 3.7), в которой угол между двумя CH_3-группами составляет 180°. В конформациях III и V в заслоненном положении находятся группа CH_3 и атом водорода, в конформации I — две CH_3-группы, поэтому заслоненная конформация I обладает большей энергией за счет как торсионного, так и ван-дер-ваальсова напряжения. Конформации II и VI с углом 60° между двумя CH_3-группами называются ***скошенными*** или *гош*-конформациями.

Энергия скошенных конформаций на 3,5 кДж/моль больше энергии заторможенной конформации. Это объясняется взаимодействием двух метильных групп, расположенных под углом 60°.

В отличие от других возможных конформаций энергетически более выгодные конформации, соответствующие точкам минимумов на энергетической кривой, принято называть ***конформерами***. Разность энергий конформеров бутана —

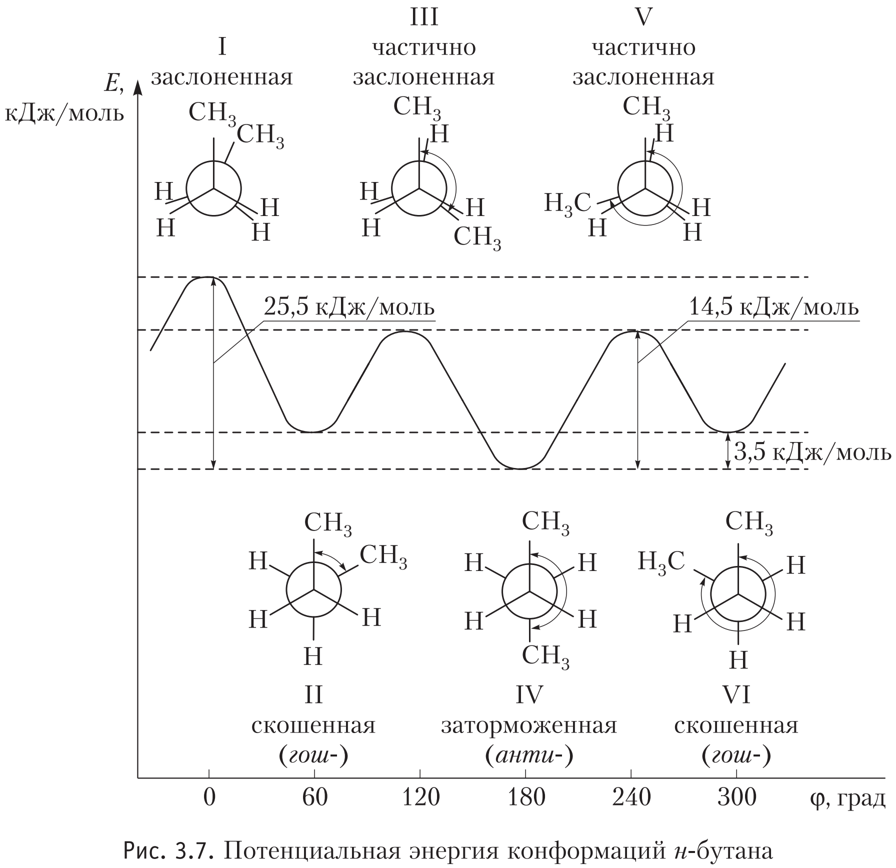
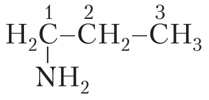


Рис. 3.7. Потенциальная энергия конформаций *н*-бутана

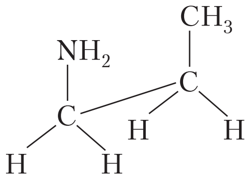
заторможенного IV и скошенного II (или VI) — невелика, поэтому они легко переходят друг в друга (в равновесии при обычных условиях 69 % молекул бутана находится в *анти*-конформации и 31 % в *гош*-конформации).

В общем случае энергетический барьер вращения возрастает при увеличении объема заместителей, находящихся в заслоненном положении.

Представим возможные проекционные формулы Ньюмена при вращении заместителей, например, в молекуле пропанамина-1:



пропанамин-1
(пропиламин)



перспективная
формула

При вращении заместителей (метильная и аминогруппа) вокруг связи C_1–C_2 заслоненные конформации пропиламина (I, III, V) энергетически неравнозначные (рис. 3.8). Конформация I содержит в заслоненном положении амино- и метильную группы. Ван-дер-ваальсово отталкивание объемных заместителей приводит к повышению энергии молекулы до максимального значения (E_{max}), т.е. такая конформация является самой неустойчивой. Конформации III и V содержат в заслоненном положении объемную группу и атомы водорода, ван-дер-ваальсово отталкивание их меньше, поэтому потенциальная энергия молекулы не достигает максимума.

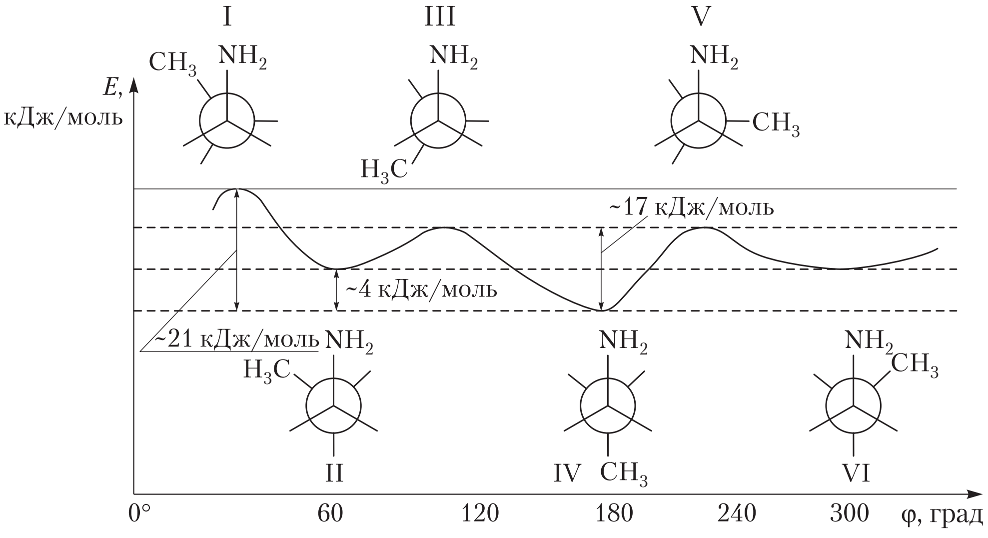
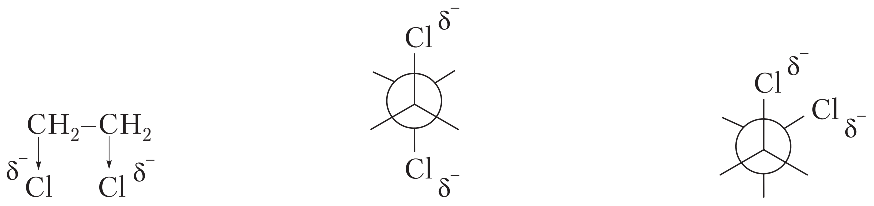


Рис. 3.8. Потенциальная энергия конформаций пропиламина

Заторможенные конформации пропиламина (II, IV, VI) также неравнозначные энергетически: конформации II и IV — это *гош*-конформации; конформация IV, в которой группы CH_3 и NH_2 расположены под углом 180°, называется ***анти-*** или ***трансоидной***. *Анти*-конформации соответствует минимальная потенциальная энергия молекулы (E_{min}), так как в ней отсутствует торсионное и ван-дер-ваальсово напряжение из-за максимального удаления заместителей.

Диполь-дипольные взаимодействия при наличии в молекуле поляризованных связей заключаются в отталкивании одноименно заряженных заместителей, что приводит к преобладанию *анти*-конформации над другими возможными заторможенными конформациями:



1,2-дихлорэтан *анти*-конформация (E_{min}) *гош*-конформация

Водородная связь (см. п. 2.2.4), возникающая внутри молекулы, способна влиять на ее конформацию. Образование внутримолекулярной водородной связи, энергия которой может достигать 20,93 кДж, иногда благоприятствует стабилизации *гош*-конформации, например в 2-хлорэтаноле или даже заслоненной конформации в этандиоле-1,2:

2-хлорэтанол *гош*-конформация (E_{min})

этиленгликоль заслоненная конформация (E_{min})

Хотя в указанных конформациях присутствуют два вида напряжения (ван-дер-ваальсово и торсионное), они являются устойчивыми, находятся в состоянии с наименьшей энергией, так как стабилизированы водородными связями.

Стабилизирующая роль водородных связей, а также других видов взаимодействий проявляется при формировании конформаций высокомолекулярных соединений. Конформации макромолекул белков, нуклеиновых кислот и других биополимеров определяются в значительной мере различными видами стабилизирующих взаимодействий между несвязанными функциональными группами.

3.1.4. Конформации соединений с длинной углеродной цепью

В соединениях с длинными углеродными цепями (n = 5–17) образуется значительно больше конформаций, что связано с вращением вокруг нескольких С–С-связей. Поэтому вся цепь может принимать разнообразные геометрические формы: регулярную (зигзагообразную), нерегулярную, клешневидную (рис. 3.9).

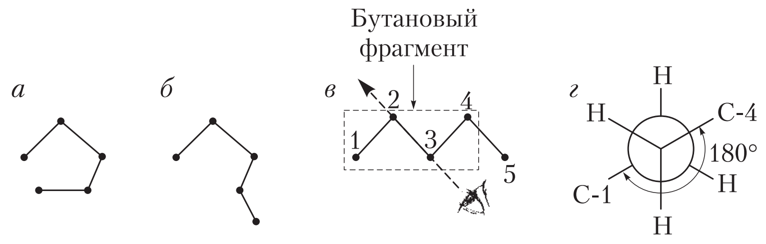


Рис. 3.9. Конформации открытой углеродной цепи:
а — клешневидная; *б* — нерегулярная; *в* — зигзагообразная;
г — заторможенная конформация бутанового фрагмента

Длинные цепи насыщенных углеводородов находятся преимущественно в зигзагообразной конформации, в которой атомы углерода в каждом бутановом фрагменте находятся по отношению друг к другу в заторможенной конформации. Так, длинноцепочечные ацильные остатки пальмитиновой $C_{15}H_{31}COOH$ и стеариновой $C_{17}H_{35}COOH$ кислот в зигзагообразной конформации входят в состав липидного бислоя клеточных мембран.

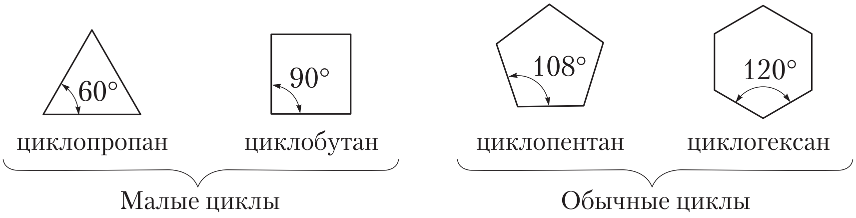
В клешневидной конформации сближаются в пространстве атомы углерода, удаленные друг от друга в зигзагообразной конформации. Такими сближенными оказываются, например, каждый первый и пятый или каждый первый и шестой атомы углеродной цепи. Между функциональными группами, находящимися у сближенных атомов углерода, может происходить взаимодействие, приводящее к образованию устойчивых пяти- и шестичленных циклов.

3.2. Конформации карбоциклических соединений

3.2.1. Конформации циклопропана, циклобутана и циклопентана

В циклических соединениях, наряду с торсионным и ван-дер-ваальсовым напряжением, проявляется специфический вид напряжения — *угловое* (или *байеровское*) *напряжение* (по имени автора теории напряжения циклов А. Байера).

Байер исходил из того, что в плоских насыщенных циклах при отклонении значений угла от нормального валентного возникает напряжение, делающее их неустойчивыми: чем больше угол в цикле отклоняется от нормального валентного (109,5°), тем выше угловое напряжение и менее устойчив цикл (в циклопропане угол равен 60°, циклобутане — 90°, циклопентане — 108°, циклогексане — 120°).



Таким образом, наименее устойчивым является малый трехчленный цикл (циклопропан), а наиболее устойчивым — пятичленный (циклопентан).

Циклопропан — единственный плоский цикл и большое угловое напряжение объясняет его неустойчивость. Ряд химических реакций с циклопропаном протекает с разрывом цикла, что обусловлено особенностями электронного строения циклопропана. Все атомы водорода в этом цикле находятся в заслоненном положении (рис. 3.10, *а*). Орбитали атомов углерода при формировании С–С-связей цикла, стремясь уменьшить угловое напряжение, перекрываются не строго по прямой, соединяющей ядра связываемых атомов, а кнаружи от них. Перекрывание АО в некоторой степени приближается к боковому перекрыванию *p*-АО в этилене (рис. 3.10, *б*). Поэтому образующиеся в циклопропане связи С–С нельзя отнести к обычным σ-связям; они являются промежуточными между σ- и π-связями, их называют «банановыми».

Четырехчленный цикл ***циклобутана*** также испытывает значительное угловое напряжение. Кроме того, все атомы водорода в циклобутане находятся в заслоненном положении. Стремясь снизить напряжение, цикл приобретает складчатую конформацию за счет поворота метиленовых групп вокруг С–С-связи и выхода их из плоскости (рис. 3.10, *в*). Четырехчленный цикл с атомом азота встречается в соединениях, относящихся к антибиотикам группы пенициллинов.

В плоском цикле ***циклопентана*** угловое напряжение практически отсутствует, но проявляется торсионное напряжение, обусловленное отталкиванием

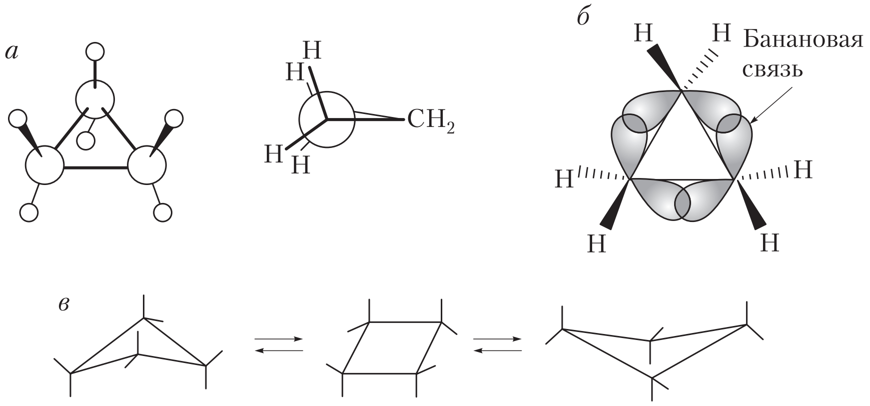
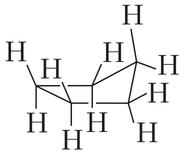


Рис. 3.10. Малые циклы:
а — циклопропан; *б* — «банановая» связь в циклопропане;
в — складчатые конформации циклобутана

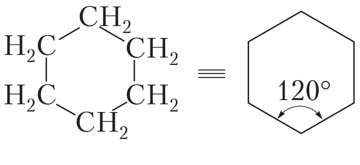
пяти пар атомов водорода, находящихся в заслоненном положении. Это напряжение снижается за счет перехода цикла в неплоскую конформацию конверта.



В этой конформации один из атомов углерода выходит из плоскости, в которой расположены остальные четыре атома. В такой конформации пятичленный цикл весьма устойчив.

3.2.2. Конформации циклогексана. Циклогексановое кольцо в биологически важных соединениях

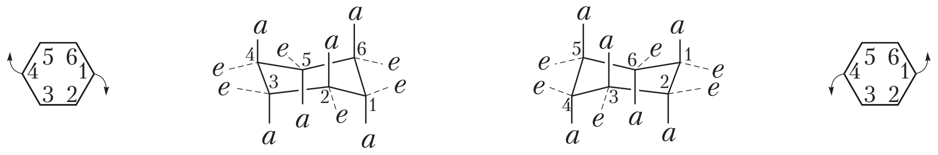
В циклогексане шестичленный цикл не может быть плоским из-за наличия сильного углового и торсионного напряжений. Причиной углового напряжения является отклонение геометрического угла шестиугольника (120°) от идеального валентного угла sp^3-гибридных АО углерода (109,5°), в результате чего энергия молекулы повышается.



Молекула циклогексана существует в виде менее напряженных неплоских конформаций, возникающих за счет частичного вращения вокруг σ-связей между атомами углерода: кресло, полукресло, твист, ванна (лодка).

Наиболее энергетически выгодной (E_{min}) является ***конформация кресла*** (рис. 3.11, *А*–*В*), обозначается *С* (от англ. chear — кресло). Эта конформация образуется за счет отклонения от плоскости цикла в противоположном направлении двух противостоящих атомов углерода. В результате углы в цикле приближаются к нормальному валентному, а связи С–Н выходят из заслоненного положения, т.е. в конформации кресла отсутствуют угловое и торсионное напряжения.

В конформации кресла 12 связей С–Н циклогексана подразделяются на два класса (рис. 3.11, *Б*): шесть связей, параллельных оси симметрии 3-го порядка и друг другу, называются аксиальными (*a*); шесть, которые называются экваториальными связями (*e*), расположены под углом 109,5° друг к другу. Аксиальные связи направлены поочередно вверх и вниз от средней плоскости молекулы. При таком чередующемся расположении аксиальных связей этановый фрагмент цикла находится в наиболее выгодной заторможенной конформации, а бутановый — в скошенной. Расположение экваториальных связей также поочередно меняется у соседних атомов цикла (выше или ниже плоскости молекулы). Каждый атом углерода в конформации кресла циклогексана имеет одну аксиальную и одну экваториальную связь:



конформация $^4C_1$ конформация $_4C^1$

Для циклогексана возможны две энергетически равнозначные ($E_1 = E_2$) конформации кресла — $^4C_1$ и $_4C^1$, которые образуются при вращении сразу вокруг нескольких σ-связей. При переходе их друг в друга аксиальные связи превращаются в экваториальные, а экваториальные — в аксиальные. Такой процесс называют *инверсией цикла*. Энергия переходов у циклогексана незначительная. Инверсия осуществляется быстро, и циклогексан обычно представляет собой смесь двух конформаций с одинаковой энергией.

Конформация ванны (лодки) обозначается *В* (от англ. boat — лодка), образуется при отклонении противостоящих атомов углерода в одну сторону от плоскости цикла, энергетически она менее выгодная. В данной конформации присутствует значительное торсионное напряжение за счет отталкивания электронных облаков связей С–Н в положениях 2 и 3, 5 и 6, 1 и 4. Еще более напряженной является переходная конформация полукресло (рис. 3.12).

В конформации кресла циклогексан, в котором атомы углерода связаны только с атомами водорода, свободен не только от углового и торсионного,

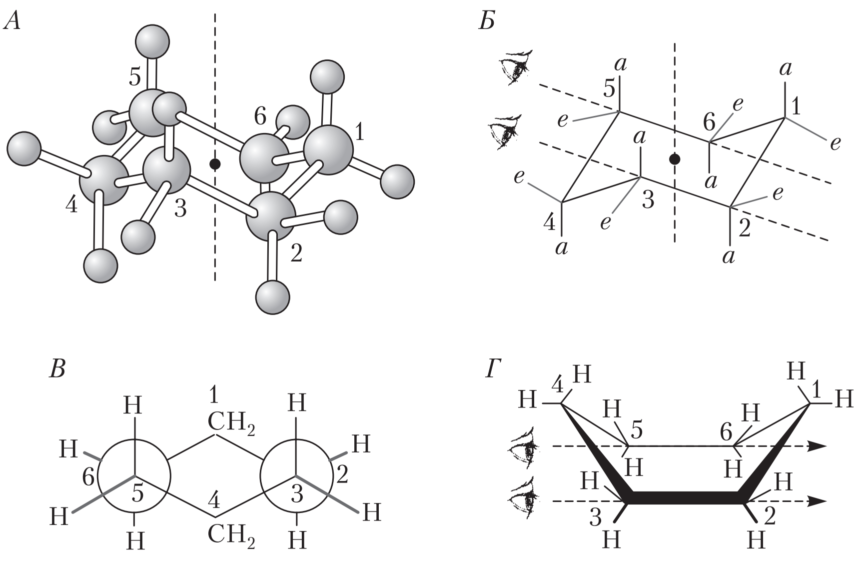


Рис. 3.11. Конформации циклогексана:
А, *В* — шаростержневая модель и проекция Ньюмена конформации кресла; *Б* — аксиальные (*a*) и экваториальные (*e*) связи в конформации кресла; *Г* — конформация ванны

но и от ван-дер-ваальсова напряжения. Если атом водорода, занимающий аксиальное положение, в циклогексановом кольце заместить на атом (группу атомов) большего размера, то возникает *1,3-диаксиальное взаимодействие* с двумя другими аксиальными заместителями. Это взаимодействие, вызванное ван-дер-ваальсовым

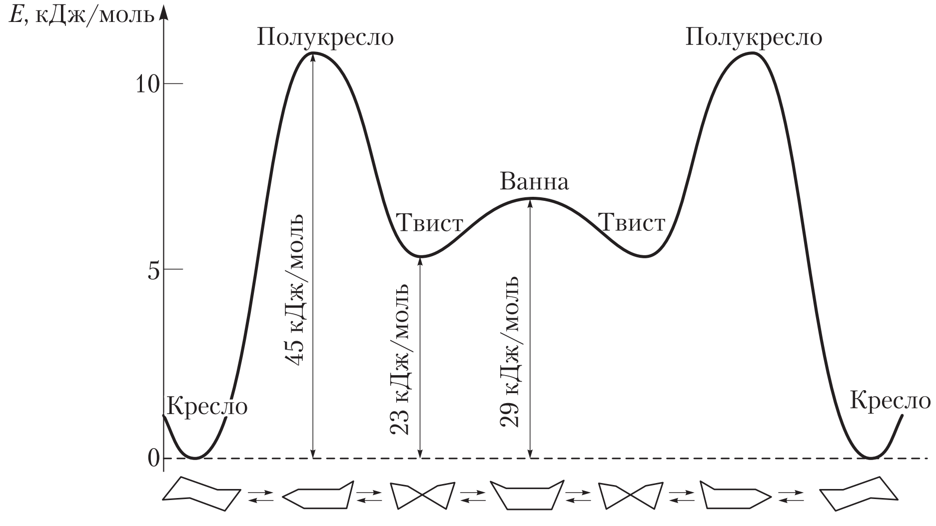
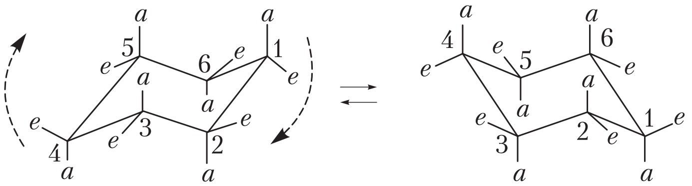


Рис. 3.12. Энергетическая характеристика переходов между конформациями циклогексана

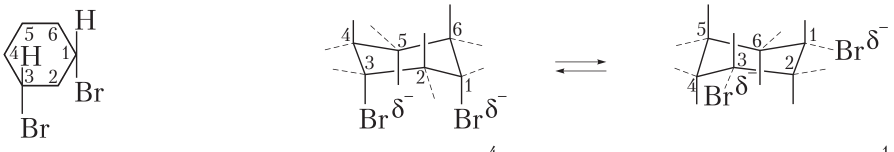
отталкиванием объемных заместителей, повышает энергию конформации и способствует инверсии кресла:



кресло кресло

Объемные заместители в процессе инверсии меняют свое направление с аксиального на более выгодное экваториальное положение; энергия молекулы в этом состоянии минимальна.

Инверсия цикла. На устойчивость конформаций циклогексана, кроме ван-дер-ваальсова отталкивания, влияют диполь-дипольные взаимодействия и водородные связи. Полярные заместители располагаются относительно друг друга так, чтобы было меньшим диполь-дипольное отталкивание одноименно заряженных полюсов, т.е. в диэкваториальном положении:

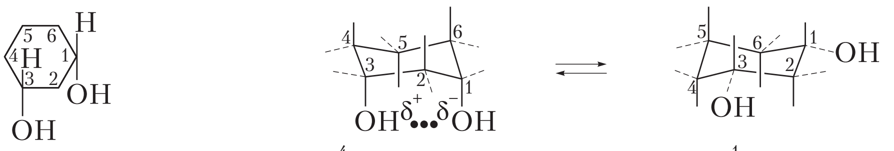


цис-1,3-дибром-циклогексан

конформация $^4C_1$ $^4C_1(a, a)\ E_{max}$

конформация $_4C^1$ $_4C^1(e, e)\ E_{min}$

Водородные связи, которые могут образоваться между двумя заместителями, стабилизируют конформации так, что иногда более выгодным становится их диаксиальное (*a*, *a*) положение:

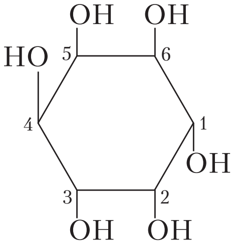


цис-1,3-циклогександиол-1,3

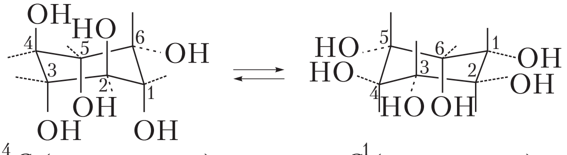
$^4C_1(a, a)\ E_{min}$

$_4C^1(e, e)\ E_{max}$

В общем случае для полизамещенных производных циклогексана молекула принимает предпочтительно ту конформацию, в которой наиболее объемные заместители располагаются экваториально, что позволяет избежать 1,3-диаксиального взаимодействия. Конфигурация каждого заместителя при этом остается неизменной.



циклогексан-гексаол-(1,2,3,4,5,6)
миоинозит

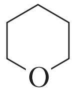


$^{4}C_{1}(a, a, a, a, a, e)$ E_{max} ⇄ $_{4}C^{1}(e, e, e, e, e, a)$ E_{min}

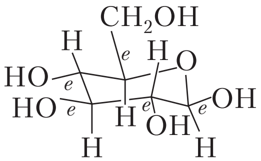
Циклогексановое кольцо в виде конформера кресла входит в состав таких природных соединений, как ментол, миоинозит, холестерин, стероидных гормонов и других биологически активных соединений.

В природных соединениях часто присутствуют пяти- и шестичленные циклы, содержащие гетероатомы (кислород, азот и др.). Кислород и азот находятся обычно в аналогичных с атомом углерода состояниях гибридизации, имеют небольшой размер и существенно не меняют конформацию гетероцикла по сравнению с карбоциклом.

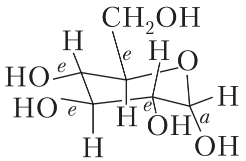
Наиболее широко распространен насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом кислорода — тетрагидропиран, который называется пиранозным и характерен для моносахаридов. Так, молекулы природной глюкозы существуют преимущественно в конформации кресла:



тетрагидропиран



β,*D*-глюкопираноза



α,*D*-глюкопираноза

Наиболее устойчивой является конформация кресла β,*D*-глюкопиранозы, в которой все объемные заместители (OH, CH_2OH) находятся в экваториальном положении. Эта форма широко представлена в природе: она является повторяющимся звеном полисахарида целлюлозы. У α,*D*-глюкопиранозы гидроксил у C_1 находится в аксиальном положении. Данная форма глюкозы является субстратом, подвергающимся ферментативному окислению в организме человека с выделением энергии, содержится в крови и тканях, из нее построен резервный полисахарид гликоген.

3.3. Конфигурационная стереоизомерия

Конфигурационная стереоизомерия — это явление существования изомеров, различающихся конфигурацией. Взаимные переходы конфигурационных стереоизомеров возможны только в процессе химической реакции, когда происходит разрыв химических связей. Конфигурационная стереоизомерия включает энантиомерию и диастереомерию.

Энантиомерия — это вид стереоизомерии, который характеризуется наличием пространственных изомеров (энантиомеров). ***Энантиомерами*** называют пары стереоизомеров, несовместимых в пространстве и относящихся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение. Энантиомерам присущи одинаковые физические свойства, за исключением направления вращения плоскости поляризации плоскополяризованного света; диастереомеры отличаются друг от друга физическими свойствами (растворимостью, температурами кипения, плавления и др.). Энантиомеры являются оптически активными соединениями, поэтому их называют оптическими изомерами.

Непременным условием существования явления энантиомерии является хиральность молекулы. Молекула является хиральной, если отвечает двум условиям:

1. В молекуле должны присутствовать хиральные центры, т.е. асимметрические атомы углерода, связанные с четырьмя разными заместителями.
2. В молекуле должны отсутствовать элементы симметрии (плоскость, центр, ось) или хотя бы два из них (плоскость и центр, плоскость и ось).

Первое условие необходимое, но не всегда достаточное, для того чтобы молекула была хиральной. Оно достаточно при наличии в молекуле одного центра хиральности, но недостаточно в тех случаях, когда в молекуле несколько центров хиральности. Второе условие является необходимым и достаточным для объяснения хиральности молекул.

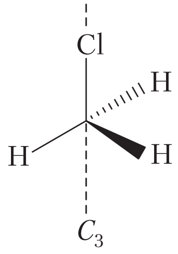
3.3.1. Понятие о симметрии молекул. Хиральность

Молекула симметрична, если при перестановке отдельных атомов или групп атомов не происходит никаких изменений ее структуры. Такая перестановка возможна в случае наличия в молекуле элементов симметрии.

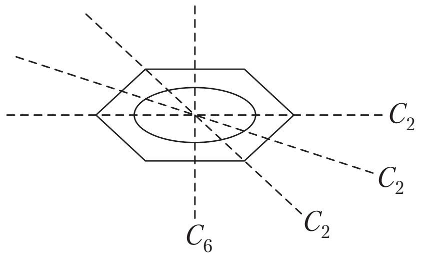
Элементы симметрии представляют собой геометрические места в структуре молекулы, относительно которых осуществляются операции симметрии (вращение, отражение, инверсия, вращение с отражением):

- элементы симметрии I рода — оси симметрии (оси вращения, символ C_n);
- элементы симметрии II рода — плоскости симметрии (зеркальные плоскости, символ σ), центры симметрии (центры инверсии, символ i), оси зеркального отражения (символ S_n).

Если вращение молекулы вокруг какой-либо проходящей через нее оси на угол 360°/n приводит к структуре, не отличающейся от исходной, то такую ось называют *осью симметрии* n-го порядка (C_n). Понятно, что условию $n = 1$ удовлетворяет любая молекула, так как при этом она поворачивается на 360°. Так, молекула хлорметана имеет ось симметрии 3-го порядка C_3 в направлении связи C–Cl. В молекуле бензола наряду с шестью осями C_2, лежащими в плоскости молекулы и проходящими через центр симметрии, имеется еще ось C_6, также проходящая через центр симметрии, но перпендикулярная к плоскости кольца:



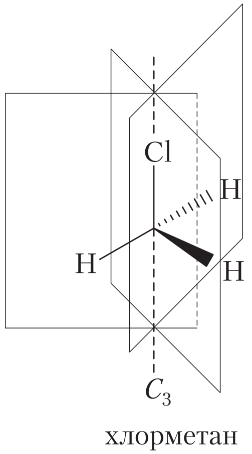
хлорметан



бензол

Чем выше порядок оси симметрии (n), тем выше симметрия молекулы.

Плоскость, проходящая через молекулу и делящая ее на две зеркально-равные части, называется *плоскостью симметрии* (σ). Так, хлорметан имеет три плоскости симметрии:

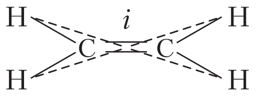


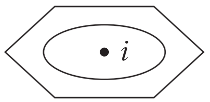
хлорметан

Все плоские молекулы имеют, по крайней мере, одну плоскость симметрии — плоскость молекулы, линейные — бесконечное множество плоскостей симметрии.

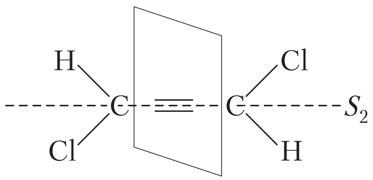
Центр симметрии — это точка в молекуле, относительно которой на прямой, проходящей через нее, тождественные заместители находятся на одинаковом

расстоянии (i). В молекуле не может быть более одного центра симметрии. Центры симметрии имеют, например, молекулы этилена и бензола:

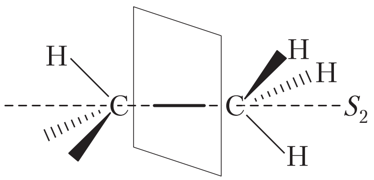




В случае если комбинация вращения вокруг какой-либо оси симметрии n-го порядка и последующего зеркального отражения каждого из атомов в плоскости, перпендикулярной к этой оси, приводит к эквивалентной ориентации, то такая ось называется *осью зеркального отражения n-го порядка*. Так, в *транс*-1,2-дихлорэтене есть ось зеркального вращения второго порядка S_2, а заторможенная конформация этана содержит ось зеркального отражения шестого порядка S_6:



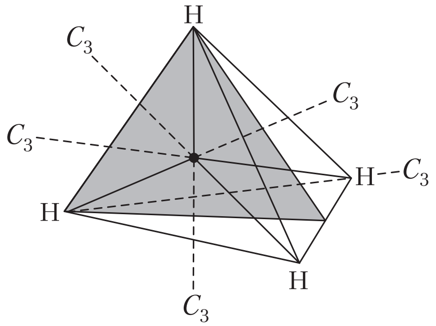
транс-1,2-дихлорэтана

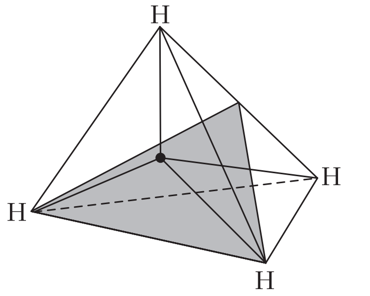


этан

Молекулы, которые содержат элементы симметрии II рода и обладают симметрией отражения, называются *ахиральными* или *недисимметричными*.

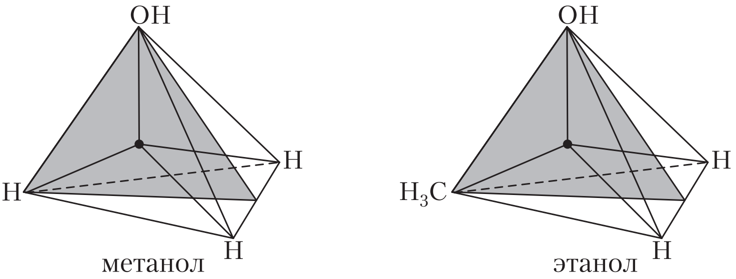
Так, молекула метана является высокосимметричной, поскольку содержит: четыре оси симметрии, проходящие через атом углерода и каждый из атомов водорода в вершине тетраэдра; три оси симметрии, проходящие через атом углерода и середины двух ребер тетраэдра; шесть плоскостей симметрии, делящих тетраэдр на две симметричные половинки.





При переходе от молекулы метана CH_4 к молекуле метанола CH_3OH число элементов симметрии уменьшается, так как исчезают оси и плоскости симметрии, не проходящие через OH-группу. Молекула метанола имеет уже только одну

ось симметрии и три плоскости симметрии, молекула этанола $CH_3–CH_2–OH$ — одну ось симметрии и одну плоскость симметрии:



Таким образом, если из четырех заместителей при атоме углерода хотя бы два одинаковые, то молекула является симметричной; если все четыре заместителя разные, то такая молекула уже не имеет элементов симметрии II рода и является хиральной.

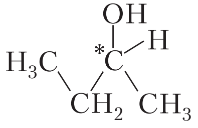
Хиральность (от греч. cheir — рука) заключается в существовании молекул, являющихся по отношению друг к другу предметом и несовместимым с ним его зеркальным отображением. Это явление характерно и для некоторых материальных объектов, например левая и правая рука, право- и левозакрученная спирали (винты, болты с левой и правой нарезкой).

Число стереоизомеров N зависит от числа хиральных центров n в молекуле и определяется по формуле

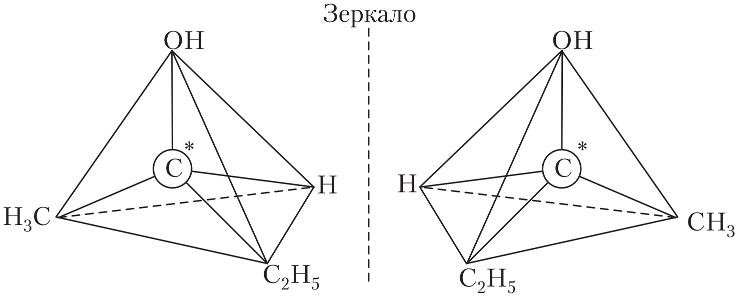
$$N = 2^n.$$

Молекулы с одним центром хиральности ($n = 1$) существуют в виде двух стереоизомеров (пары энантиомеров).

Например, в молекуле бутанола-2 атом углерода, отмеченный звездочкой, связан с четырьмя разными заместителями: H, OH, CH_3, C_2H_5



Поэтому бутанол-2 может существовать в виде двух стереоизомеров:

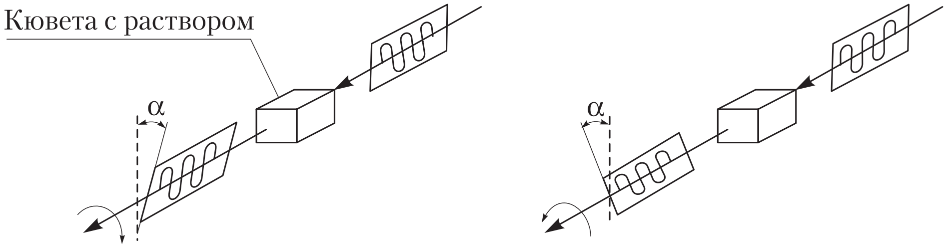


Атом углерода в состоянии sp^3-гибридизации, у которого все четыре заместителя разные, называется ***асимметрическим*** или ***хиральным центром***, который обозначается звездочкой (*).

Вещества, молекулы которых содержат хиральные центры, способны существовать в виде стереоизомеров, обладающих *оптической активностью* — способностью по-разному вращать плоскость поляризованного света.

Поляризованный свет получают путем пропускания обычного полихроматического света через поляризатор (призму Николя или поляризационную решетку). В плоскополяризованном свете вектор напряженности электрического поля колеблется только в одной плоскости, называемой *плоскостью поляризации света*, перпендикулярной к направлению распространения лучей.

Один стереоизомер, поворачивающий плоскость поляризации поляризованного света по часовой стрелке (вправо), называется *правовращающим* (правое вращение обозначается «+»), а другой, который вращает плоскость поляризации света на такой же угол против часовой стрелки (влево), называется *левовращающим* (обозначается «–»).



Знак оптического вращения определяется только экспериментально с помощью поляриметра (рис. 3.13). Величина оптического вращения α зависит от температуры раствора, природы растворителя, концентрации оптически активного вещества, длины пути, пройденного светом, длины волны плоскополяризованного света. Поэтому оптическую активность обычно выражают в единицах удельного вращения.

Удельное оптическое вращение — это угол поворота плоскости поляризации плоскополяризованного света при прохождении его через раствор, в 1 мл

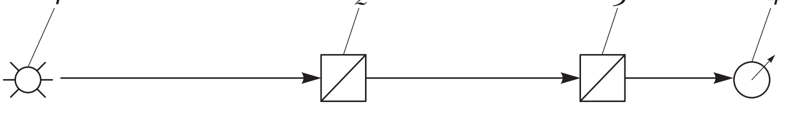


Рис. 3.13. Схема поляриметра:
1 — источник света; *2* — поляризатор; *3* — анализатор света, прошедшего через раствор исследуемого вещества; *4* — окуляр со шкалой для измерения угла поворота плоскости поляризации света

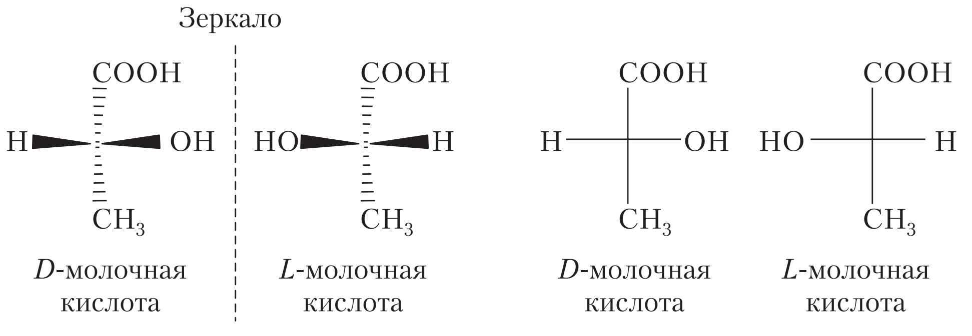
которого содержится 1 г оптически активного вещества, при длине кюветы 0,1 м. Удельное вращение обозначают $[\alpha]_D^{20}$; подстрочный индекс соответствует *D*-линии спектра натриевой лампы, дающей монохроматический свет (длина волны света 589 нм), а надстрочный — температуре, при которой проводилось измерение. Удельное вращение является константой оптически активного вещества, его значение для конкретных органических веществ можно найти в справочной литературе.

3.3.2. Проекционные формулы Фишера

Для условного изображения энантиомеров на плоскости используют проекционные формулы Фишера. При их написании руководствуются следующими правилами:

- углеродный скелет молекулы располагают вертикально;
- вверху располагают старшую функциональную группу (для окси- и аминокислот — COOH);
- модель молекулы — тетраэдр ориентируют так, чтобы хиральный центр располагался в плоскости, а заместители, находящиеся справа и слева от углеродной цепи, были направлены вперед от плоскости проекции, по вертикали располагают заместители, уходящие от наблюдателя за плоскость проекции;
- асимметрический атом углерода переносится на плоскость в точку пересечения горизонтальной и вертикальной линий.

В качестве примера приведем клиновидные проекции и проекционные формулы Фишера энантиомеров молочной кислоты:

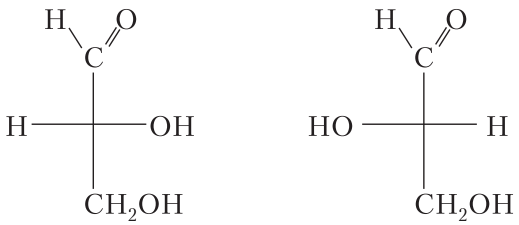


3.3.3. Относительная *D*-,*L*-номенклатура стереоизомеров. Рацемические смеси

Поскольку до настоящего времени нет достаточно строгой теории, связывающей воедино конфигурацию и оптическую активность, для названия стереоизомеров используют относительную стереохимическую номенклатуру, сравнивая их конфигурации с конфигурационным стандартом.

В качестве конфигурационного стандарта используется глицериновый альдегид — 2,3-дигидроксипропаналь; молекула глицеринового альдегида содержит хиральный центр, существует в виде двух стереоизомеров.

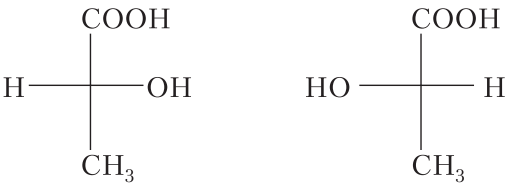
По предложению Э. Фишера (1906) было решено конфигурацию молекулы правовращающего (+) глицеринового альдегида обозначать латинской буквой *D*, так как в этом случае группа OH в проекционной формуле Фишера располагается справа (dextra) от хирального центра, а конфигурацию молекулы левовращающего — *L* (laevus):



(+)*D*-глицериновый альдегид (−)*L*-глицериновый альдегид

Названия другим стереоизомерам дают путем сравнения их конфигураций с конфигурацией глицеринового альдегида (независимо от оптического вращения). Стереоизомеры, конфигурации которых сходны с *D*-глицериновым альдегидом, относят к *D*-ряду, *L*-глицеринового альдегида — к *L*-ряду.

Таким образом, один стереоизомер, например, молочной кислоты называется *D*-молочная кислота, другой — *L*-молочная кислота:

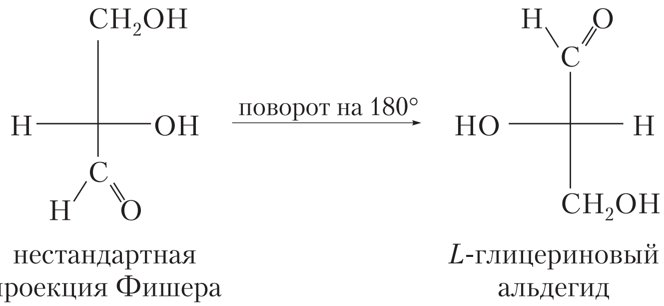


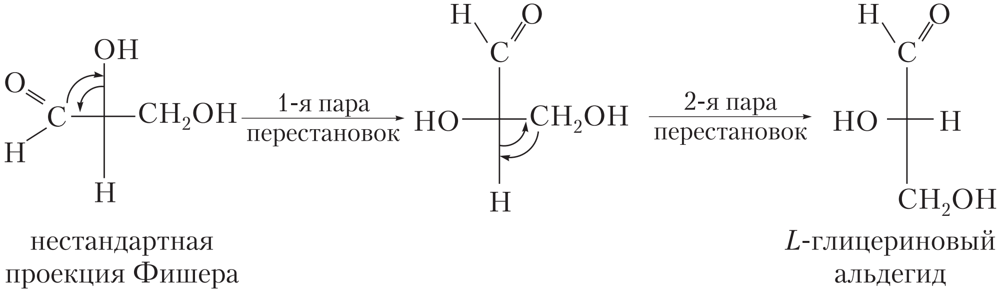
(−)*D*-молочная кислота (+)*L*-молочная кислота

Если формула Фишера написана не в стандартной форме, то оценку конфигурации хирального центра в *D*-,*L*-системе стереохимической номенклатуры следует проводить только после написания стандартной проекции Фишера, для чего можно воспользоваться любым из трех способов:

- поворот проекции Фишера на 180° в плоскости чертежа;
- четное число парных перестановок заместителей при хиральном центре;
- поворот трех групп через одну фиксированную при хиральном центре.

При использовании указанных способов преобразования проекции Фишера конфигурация хирального центра сохраняется. Если не следовать этим способам преобразования, то можно исказить стереометрию молекулы. Примеры:





Таким образом, под конфигурацией молекулы подразумевается определенное пространственное расположение атомов или групп относительно асимметрического атома углерода. Следует заметить, что асимметрический атом углерода является частным случаем хирального центра. Хиральный центр не обязательно совпадает с атомом, хиральный центр может быть осью или плоскостью хиральности (рис. 3.14).

Спираль также представляет хиральный объект, причем она может быть правой (свернутой по часовой стрелке) или левой (свернутой против часовой стрелки). Правые и левые спирали одинакового размера и формы являются энантиомерами (рис. 3.15).

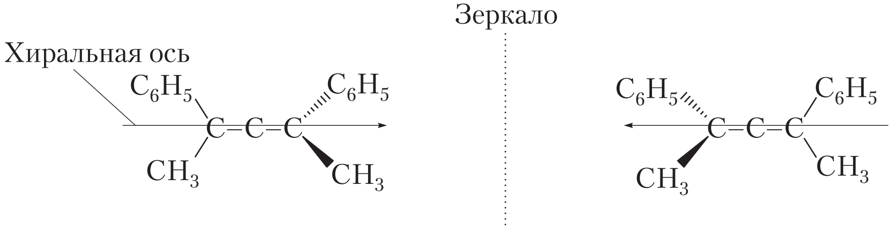


Рис. 3.14. Энантиомеры замещенного аллена, имеющего хиральную ось

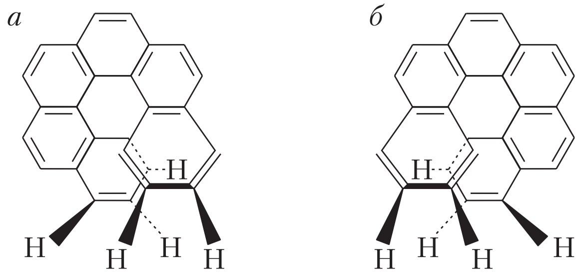


Рис. 3.15. Энантиомеры гексагелицена:
а — *P*-гексагелицен; *б* — *M*-гексагелицен

Для обозначения правых и левых спиралей используют символы *P* (плюс) и *M* (минус). Спиральную хиральную структуру имеют молекулы белков, нуклеиновых кислот и других биологически активных веществ.

При смешивании эквимолярных количеств *D*- и *L*-стереизомеров получаются оптически неактивные смеси или рацемические смеси.

Рацемические смеси образуются, как правило, при химических синтезах, проводимых без соблюдения специальных условий. Так, например, рацемическая *D*-,*L*-молочная кислота образуется при взаимодействии 2-хлорпропановой кислоты с водным раствором NaOH:

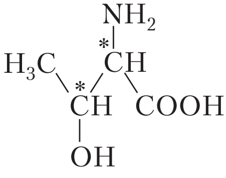
$$H_3C-\underset{\displaystyle Cl}{\overset{\displaystyle H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-COOH + NaOH \longrightarrow H_3C-\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-COOH + NaCl$$

(+, −)*D*,*L*-молочная кислота

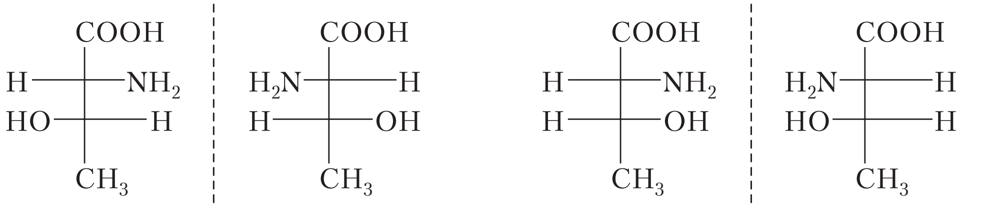
В ходе анаэробного гликолиза в организме человека из *D*-глюкозы образуется только *L*-молочная кислота, так как процесс идет с участием ферментов.

3.3.4. Стереоизомерия молекул с двумя центрами хиральности. σ-Диастереомеры

Наличие в молекуле двух центров хиральности предполагает существование четырех стереоизомеров. Рассмотрим в качестве примера стереоизомеры 2-амино-3-гидроксибутаной кислоты (треонина)



I II III IV



D-треонин *L*-треонин *D*-аллотреонин *L*-аллотреонин

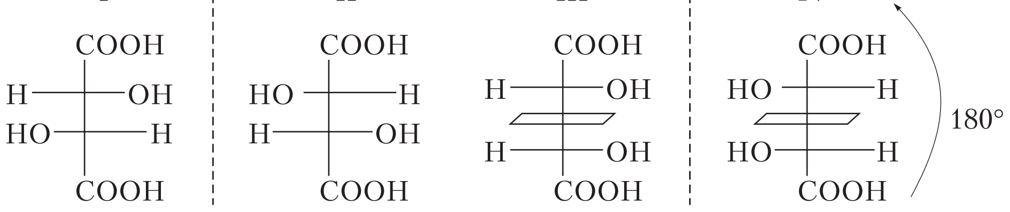
Правило «оксикислотный ключ». У гидрокси- и аминокислот, имеющих несколько хиральных центров, отношение к *D*- или *L*-ряду определяется по конфигурации верхнего (в формуле Фишера) хирального центра: *D*-треонин и *L*-треонин. Два других стереоизомера треонина (III и IV), у которых заместители (NH_2, OH) находятся по одну сторону от хиральных центров, называются с добавлением приставки алло- (от греч. allos — другой).

Пары стереоизомеров *L*-треонин и *D*-треонин, *L*-аллотреонин и *D*-аллотреонин являются энантиомерами. Из представленных стереоизомеров только один входит в состав белков человека — *L*-треонин. В то же время пары *L*-треонин и *D*-аллотреонин, *L*-треонин и *L*-аллотреонин, *D*-треонин и *D*-аллотреонин, *D*-треонин и *L*-аллотреонин являются σ-диастереомерами. ***σ-Диастереомерами*** называют диастереомеры, в молекулах которых заместители связаны с центрами хиральности σ-связями. Диастереомеры, в отличие от энантиомеров, обладают разными физическими и химическими свойствами.

Рассмотрим еще один пример.

Молекула *винной кислоты* (2,3-дигидроксибутандиовая кислота) содержит два хиральных центра и, следовательно, должна иметь четыре стереоизомера, на самом деле у винной кислоты три стереоизомера:

I II III IV



(+)*D*-винная кислота (−)*L*-винная кислота мезовинная кислота

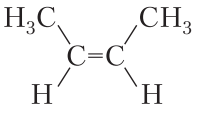
Стереоизомеры III и IV оказываются идентичными, так как имеют плоскость симметрии: проекционные формулы этих стереоизомеров совпадают при разрешенном повороте одного из них на 180° в плоскости и соответствуют одному

и тому же соединению — мезовинной кислоте. Мезовинная кислота, молекулы которой имеют плоскость симметрии, не обладает оптической активностью.

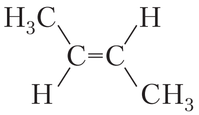
Сравнение пар изомеров I и III, II и III показывает, что они являются диастереомерами.

3.3.5. π-Диастереомерия

Общему определению диастереомеров соответствуют *цис*- и *транс*-изомеры, характеризующиеся различным пространственным расположением заместителей относительно плоскости π-связи. ***π-Диастереомерия*** — существование диастереомеров, конфигурации которых различаются положением заместителей относительно плоскости симметрии π-связи. Двойная связь — жесткая связь, поэтому вращение вокруг нее практически невозможно, а переход одного стереоизомера в другой осуществляется только после разрыва π-связи. Примером может служить *цис-транс*-изомерия алкенов и их производных. Поскольку в таких молекулах существует плоскость симметрии, то они обычно ахиральные и оптически неактивные. Если одинаковые заместители при разных атомах углерода расположены по одну сторону плоскости симметрии π-связи — это *цис*-форма, если по разные — *транс*-форма:



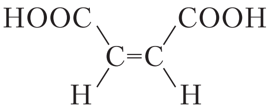
цис-бутен-2



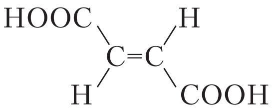
транс-бутен-2

Цис-бутен-2 ($t_{пл}$ 139 °С) хорошо растворяется в воде, в природе не найден; *транс*-бутен-2 ($t_{пл}$ 105 °С) плохо растворим в воде, встречается в рстениях и грибах.

Транс-изомеры более устойчивы и чаще встречаются в природе. Биологическая активность веществ также связана с их строением. Например, малеиновая и фумаровая кислоты



цис-этилендикарбоновая (малеиновая) кислота

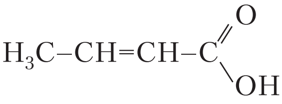


транс-этилендикарбоновая (фумаровая) кислота

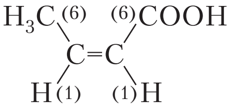
обладают различной биологической активностью: малеиновая кислота хорошо растворяется в воде (100 г/л) и ядовита; фумаровая кислота малорастворима (7 г/л) и не ядовита.

Цис-транс-система обозначения конфигурации π-диастереоизомеров не всегда применима, более универсальной является *E*-,*Z*-система (от нем. zusammen —

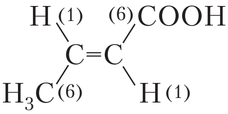
вместе, entgegen — напротив). В основе этой системы лежит принцип старшинства заместителей с использованием атомного номера элемента в периодической системе Д.И. Менделеева. Если старшие заместители находятся по одну сторону от плоскости симметрии π-связи, конфигурацию обозначают *Z*-форма, если по разные — *E*-форма. Примеры π-диастереомеров (в скобках указан атомный номер элемента):



бутен-2-овая кислота



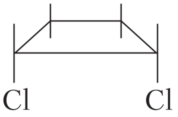
Z-бутен-2-овая кислота



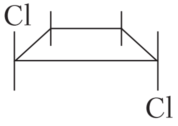
E-бутен-2-овая кислота

3.3.6. *Цис-транс*-стереоизомерия алициклических соединений

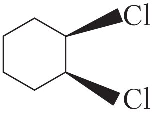
Рассматривая стереохимию алициклов, следует обсудить, прежде всего, способы условного изображения циклических структур на плоскости. Один из таких способов основывается на том, что цикл лежит в плоскости, перпендикулярной к плоскости чертежа, а заместители расположены выше и ниже цикла. При этом переднюю грань цикла выделяют более жирной линией. В другом способе представляют, что цикл лежит в плоскости чертежа; заместители, расположенные ближе к наблюдателю, изображают сплошными клиньями, а расположенные дальше — заштрихованными клиньями. Пример возможных изображений *цис*-, *транс*-изомеров 1,2-дихлорциклобутана:



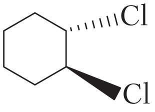
цис-



транс-

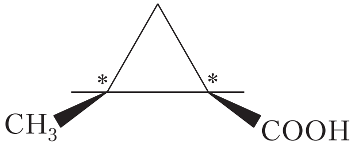


цис-



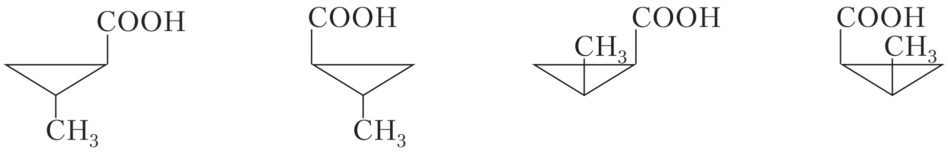
транс-

Молекула алицикла может содержать и асимметрические атомы углерода. Так, молекула 2-метилциклопропанкарбоновой кислоты содержит два хиральных центра углерода в цикле:



В соответствии с этим существуют две диастереомерные пары энантиомеров, т.е. четыре (I–IV) конфигурационных изомера:

I II III IV



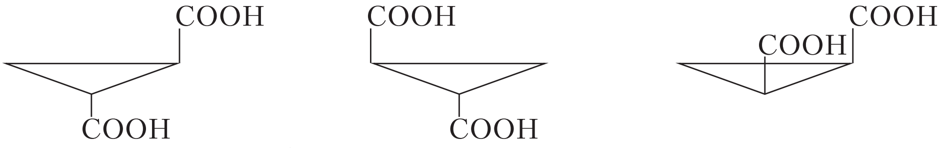
транс- *цис-*

В энантиомерах I и II 2-метилциклопропанкарбоновой кислоты оба заместителя находятся по разные стороны от плоскости цикла, значит, это *транс*-форма, а в III и IV — по одну сторону от плоскости цикла, т.е. это *цис*-форма. Пары стереоизомеров I и III, II и IV не являются энантиомерами, поэтому относятся к диастереомерам.

Диастереомеры 2-метилциклопропанкарбоновой кислоты называют *цис-транс*-изомерами, понимая под этим стереоизомеры, различающиеся лишь положением заместителей относительно плоскости цикла.

В случае алициклических соединений, имеющих в кольце два одинаковых асимметрических атома углерода, например для циклопропан-1,2-дикарбоновая кислота, возможно существование лишь трех конфигурационных изомеров: I и II пара энантиомеров — *транс*-форма и III — *мезо*-форма (*цис*-форма):

I II III



транс-форма *мезо*(*цис*)-форма

3.3.7. *R*-,*S*-Система обозначения конфигурации

Относительная *D*-,*L*-номенклатура стереоизомеров позволяет отличать один стереоизомер от другого и давать им соответствующие названия. В свое время она дала возможность создать логичную и непротиворечивую стереохимическую систематику большого числа природных соединений, являющихся производными окси- и аминокислот, моносахаридов. Вместе с тем, чем больше структура молекулы отличалась от конфигурационного стандарта (глицеринового альдегида), тем очевиднее становилась и ограниченность этой системы: не для всех случаев ясно и недвусмысленно были сформулированы принципы выбора главных цепей молекулы и их правильной пространственной ориентации при записи

проекционных формул Фишера. На основании *D*-,*L*-стереохимической номенклатуры было невозможно провести корреляцию между конфигурацией молекулы и тем или иным графическим изображением порядка расположения заместителей в пространстве. Это заставляло ввести дополнительную характеристику энантиомеров (других оптически активных веществ): знаки плюс (+) и минус (−) для обозначения направления оптического вращения; (+) — правовращающий, (−) — левовращающий энантиомер. Эти знаки указывают перед названием соединения.

Однако самым главным было то, что эта система не касалась такого крайне важного вопроса, как соответствие графического изображения истинному расположению заместителей вокруг данного хирального центра. Это стимулировало поиск более совершенной системы обозначения конфигурационных признаков молекул. К тому же в 1951 г. И. Бийвутом экспериментально с помощью метода рентгеноструктурного анализа впервые была определена истинная (или абсолютная) конфигурация правовращающей винной кислоты. Он установил также, что она имеет *D*-конфигурацию, подтвердив тем самым постулат Фишера: правовращающий глицериновый альдегид (конфигурационный стандарт) действительно имеет *D*-конфигурацию. Все это позволило прийти к более строгой и лишенной противоречий системе описания стереоизомеров.

Новая система, предложенная в 1961 г. Р. Каном, К. Ингольдом и В. Прелогом, известна под названием *R*-,*S*-номенклатуры или правила последовательного старшинства (КИП).

Для обозначения конфигурации заместители при асимметрическом атоме рассматривают в порядке убывания их старшинства. Модель молекулы располагают таким образом, чтобы заместитель с наименьшим старшинством (обычно водород) был удален от наблюдателя. Если при этом остальные три заместителя расположены так, что их старшинство убывает по часовой стрелке, то конфигурацию обозначают символом *R* (от лат. rectus — правый). Если же старшинство заместителей убывает против часовой стрелки, то эту конфигурацию обозначают *S* (от лат. sinister — левый).

Рассмотрим правила определения старшинства заместителей.

1. Старшинство групп в *R*-,*S*-системе стереохимической номенклатуры определяется атомным номером элементов, соединенных с хиральным центром: больший атомный номер соответствует старшей группе.

2. Если две группы связаны с хиральным центром посредством атомов одного и того же элемента, то вопрос о старшинстве решается с учетом атомных номеров элементов второго слоя атомов в этих группах. Старшей считается группа, которая имеет во втором слое атом с большим атомным номером.

3. Если группа, у которой устанавливается старшинство, содержит двойные или тройные связи, то при определении их старшинства каждый атомный номер следует удвоить или утроить. При этом группа, которая содержит реальный атом с бóльшим атомным номером, всегда считается старше той, в которой атомный номер получен за счет удвоения или утроения номера атомов, связанных кратными связями.

4. Если в стандартной проекции Фишера заместители расположены так, что старшинство групп при хиральном центре убывает по часовой стрелке, то стереоизомер относят к *R*-стереохимическому ряду, если против — к *S*-стереохимическому ряду.

Обозначения стереоизомеров в *R*-,*S*-системе заключают в скобки. Например, у *L*-глицеринового альдегида старшим заместителем является группа –OH, поскольку атомный номер кислорода 8; из двух групп –CHO и –CH_2OH, связанных с хиральным центром посредством атома углерода (атомный номер 6), старшей будет группа –CHO, так как у нее во втором слое атомный номер кислорода удваивается из-за наличия двойной связи. Младшим заместителем при хиральном центре является атом водорода. Следовательно, ряд убывания старшинства заместителей в молекуле *L*-глицеринового альдегида имеет следующий вид:

$$–OH > –CHO > –CH_2OH > –H$$

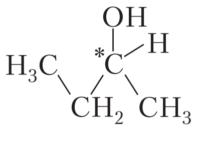
После преобразования проекции Фишера *L*-глицеринового альдегида путем двух пар перестановок в абсолютную тетраэдрическую структуру для оценки конфигурации хирального центра в *R*-,*S*-системе стереохимической номенклатуры очевидно, что убывание старшинства групп происходит против часовой стрелки, следовательно, это *S*-стереоизомер — (*S*)-2,3-дигидроксипропаналь.

нестандартная проекция Фишера для *R*-,*S*-системы

(*S*)-2,3-дигидроксипропаналь

стандартная проекция Фишера

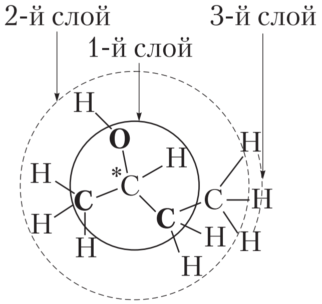
Оценку конфигурации хирального центра в *R*-,*S*-системе стереохимической номенклатуры можно проводить и с использованием клиновидной записи, ориентируя тетраэдрическую молекулу в пространстве так, чтобы заместитель с наименьшим атомным номером был направлен от наблюдателя. Например, в молекуле бутанола-2



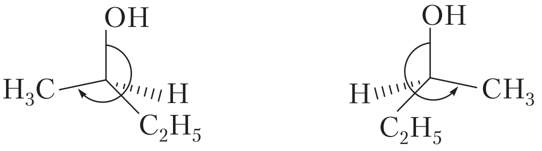
следующий порядок убывания старшинства заместителей:

$$–OH > –C_2H_5 > –CH_3 > –H$$

Для того чтобы понять, почему группа C_2H_5 старше группы CH_3, необходимо рассмотреть порядковые номера элементов второго слоя, т.е. тех элементов, которые непосредственно не связаны с центром хиральности:



У группы C_2H_5 во втором слое расположены атомы Н, Н и С, а у группы CH_3 — Н, Н, Н. Поскольку порядковый номер атома углерода больше, чем водорода, то старшинство этильной группы выше. Следовательно, в *R*-,*S*-системе изомеры бутанола-2 можно изобразить следующим образом:



(*R*)-бутанол-2 (*S*)-бутанол-2

В случае, когда молекула содержит несколько центров хиральности, их конфигурацию определяют по каждому из центров, соответственно ориентируя в пространстве.

3.3.8. Методы разделения рацемических смесей

Для разделения рацемических смесей на составляющие их оптически активные компоненты, которое называется ***расщеплением***, используют механический, микробиологический, ферментативный, химический и другие методы.

Механический метод (метод Пастера). Этот метод впервые в 1848 г. применил Л. Пастер для разделения на оптически активные компоненты натрий-аммониевой соли винной кислоты. Суть метода заключается в том, что при определенной температуре компоненты (энантиомеры) выделяются из рацемической смеси в виде кристаллов. Если кристаллы достаточно большие (как в случае солей винной кислоты), то их можно механически отделить друг от друга с помощью лупы или под микроскопом. Затем кристаллы раздельно растворяют и определяют их оптическую активность. Это и осуществил Пастер,

получив оптически активные растворы из оптически неактивной рацемической смеси. В настоящее время этот метод не применяется и имеет историческое значение.

Микробиологический метод. В том случае, когда питательной средой для выращивания микроорганизмов служит рацемическая смесь аминокислот, растущие микроорганизмы способны поглощать из питательной среды и усваивать лишь один из энантиомеров, поэтому другой энантиомер остается в питательной среде, откуда его можно выделить.

Ферментативный метод. Данный метод основан на том, что ферменты, как правило, стереоспецифичны и способны различать и подвергать превращению производные лишь одного из энантиомеров рацемической смеси. Так, для разделения рацемической смеси аминокислот широко используют ацилазу — фермент, выделяемый из почек свиней. Он в 700 раз активнее расщепляет N-ацильные производные природных *L*-аминокислот.

Химический метод. Этот метод расщепления рацемических смесей основан на переводе энантиомеров в диастереомеры, которые отличаются не только знаком оптического вращения, но и физическими свойствами (растворимостью, температурами кипения и плавления и др.), что и используется для их разделения. Для превращения энантиомеров в диастереомеры их переводят в соли путем взаимодействия с другими оптически активными соединениями. Так, для разделения рацемических смесей соединений, содержащих кислотные группы, используют оптически активные основания — алкалоиды, выделяемые из растений. Например, если взять рацемическую смесь *D*,*L*-молочной кислоты и подвергнуть ее действию *L*-хинина, то образуются две соли, молекулы каждой из них имеют два хиральных центра:

1) остаток *L*-молочной кислоты* — *L*-хинин*;

2) остаток *D*-молочной кислоты* — *L*-хинин*.

Полученные соли являются диастереомерами, так как по второму хиральному центру они имеют одинаковую конфигурацию. Используя различия физических свойств, эти соли отделяют друг от друга. Чистые энантиомеры молочной кислоты вытесняют из диастереомерных солей более сильной минеральной кислотой.

Из других современных методов следует выделить ***аффинную хроматографию***. Метод основан на способности хиральных сорбентов комплементарно связывать лишь определенные компоненты смеси и образовывать с ними нековалентные комплексы. Так, в биохимической практике при пропускании рацемической смеси через хроматографическую колонку с хиральным сорбентом выделяют белки (ферменты, иммуноглобулины, рецепторные белки).

3.4. Взаимосвязь стереохимического строения и биологической активности

Пространственное строение органических соединений тесно связано с проявлением ими биологической активности. Биохимические процессы катализируют ферменты, которые имеют сложную трехмерную структуру и обладают способностью связываться только с одним из двух энантиомеров, т.е. проявляют стереоспецифичность. Поэтому, как правило, один из двух энантиомеров проявляет биологическую активность, тогда как второй значительно менее активен или не активен вообще. Оптически активные вещества термодинамически менее устойчивы, в неживой природе любой самопроизвольный синтез приводит к образованию рацемических смесей. Оптическая активность является неотъемлемым признаком живого, в живых организмах осуществляется хиральный синтез, идущий с образованием одного из двух энантиомеров. Хиральные вещества природного происхождения являются оптически чистыми.

В организме человека в процессах программированного синтеза белков участвуют аминокислоты только *L*-ряда, в синтезе нуклеотидов и нуклеиновых кислот — *D*-пентозы, метаболизируются и участвуют в построении молекул полисахаридов *D*-моносахариды и т.д. Большинство метаболитов также являются хиральными молекулами.

В процессах обмена в клетке участвуют *L*-молочная и *L*-яблочная кислоты, *L*-аминокислоты, *D*-моносахариды. Хиральными являются молекулы белков, построенные из *L*-аминокислот, фосфолипидов, витаминов, гормонов, нуклеиновых кислот. Различные компоненты пищи также являются оптически активными веществами.

Биологически активные вещества — гормоны, нейромедиаторы и другие сигнальные молекулы — также являются оптически чистыми стереоизомерами и свое действие реализуют специфически (комплементарно), связываясь с рецепторами на клеточных мембранах.

Комплементарность — взаимное стерическое относительное или абсолютное соответствие (взаимодополняемость) поверхностей взаимодействующих молекул или их частей, приводящее, как правило, к образованию комплексов с участием вторичных (ван-дер-ваальсовых, водородных, ионных) связей между ними.

Уникальность и прочность комплементарного комплекса лежит в основе избирательности взаимодействия, узнавания на молекулярном уровне по принципу моделей «ключ — замок» Фишера (рис. 3.16, *а*) или «рука — перчатка» Кошленда (рис. 3.16, *б*).

Модель Фишера «ключ — замок» предполагает, что имеется заранее заданное жесткое соответствие между комплементарными поверхностями. В позднее предложенной концепции Д. Кошленда — теории индуцированного взаимодействия считается, что пространственное соответствие взаимодействующих по-

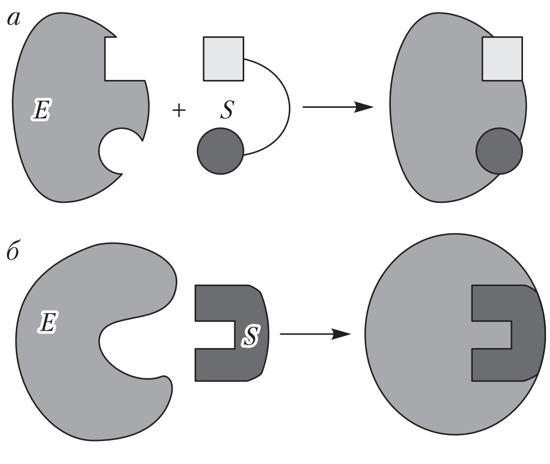
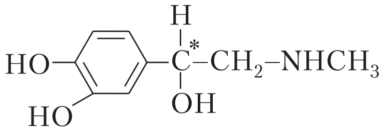


Рис. 3.16. Модели избирательного взаимодействия на молекулярном уровне: *а* — модель «ключ — замок» Фишера; *б* — «рука — перчатка» Кошленда

верхностей формируется в момент самого взаимодействия, благодаря конформационной подвижности, подобно модели «рука — перчатка».

Примером такого биологически активного вещества может служить гормон мозгового вещества надпочечников — адреналин, который выделяется в кровь при стрессовых ситуациях.



Адреналин имеет хиральный центр и существует в виде двух энантиомеров. Из двух энантиомеров адреналина наибольшую физиологическую активность проявляет левовращающий адреналин, наиболее эффективно связывающийся с β-адренорецепторами клеточных мембран. Природный адреналин обладает левым вращением (–) и по номенклатуре КИП относится к *R*-ряду. Его конфигурация позволяет наиболее комплементарно (по всем центрам) связываться с рецепторным участком β-адренергического рецептора. У (+)*S*-адреналина OH-группа у хирального центра ориентирована иначе и не взаимодействует с рецептором (рис. 3.17).

Причиной такой специфичности взаимодействий является комплементарность.

Пространственная структура важна и для проявления фармакологической активности. Основная фармакологическая активность рацемических лекарственных средств обычно связана с действием лишь одного энантиомера, другой обладает менее выраженной активностью, совсем неактивен или оказывает иное фармакологическое действие. Известны примеры использования в терапевтической практике рацемических препаратов, когда один из стереоизомеров обладал

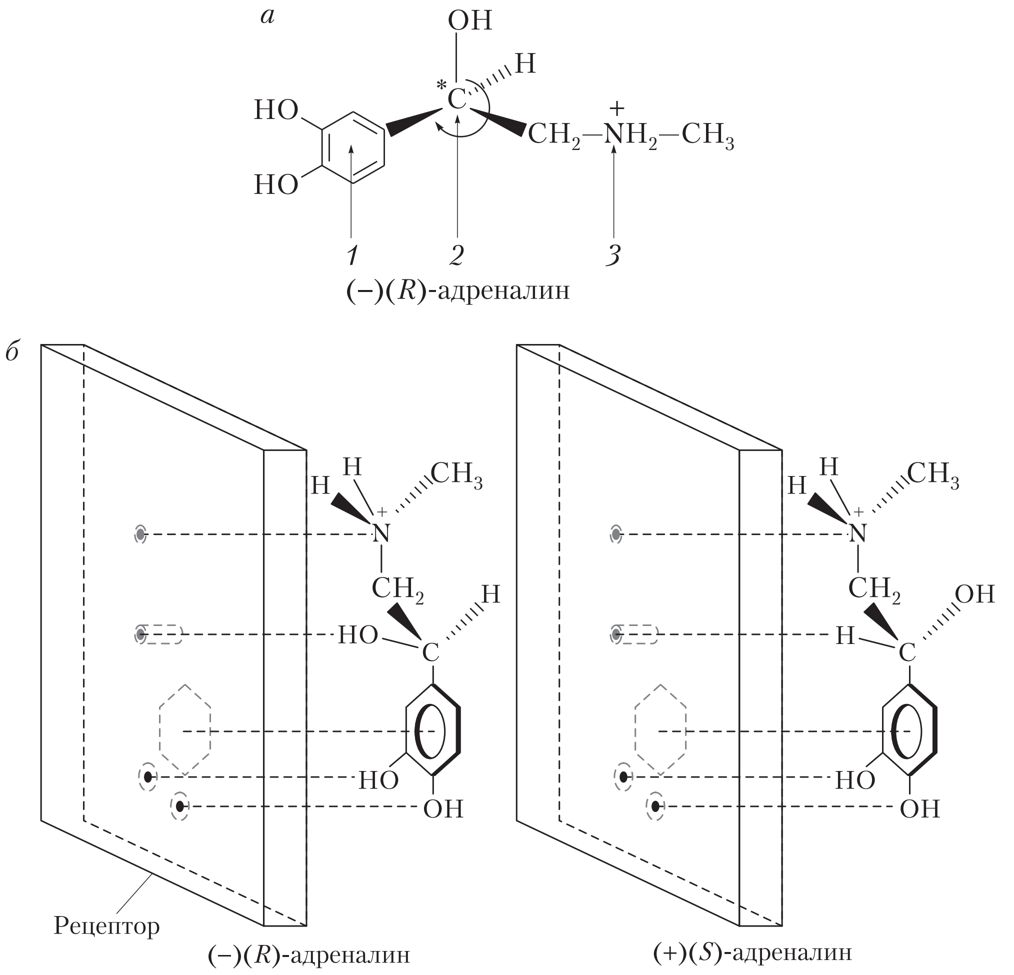
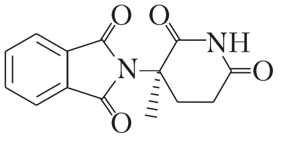


Рис. 3.17. Схема взаимодействия энантиомеров адреналина с рецептором (*б*) и формула (*а*) (−)(*R*)-адреналина: *1–3* — центры взаимодействия с рецептором

сильным токсическим эффектом, что приводило к трагическим последствиям. Так, левовращающий изомер препарата талидомида обладает выраженным успокаивающим, снотворным и противорвотным действием:



Этот препарат был разработан одной из европейских фармацевтических фирм и предложен для применения без ограничений, в том числе и беременным

женщинам даже на ранних сроках беременности. Но через некоторое время оказалось, что женщины, принимавшие его, рожали детей с различными уродствами (укорочение или отсутствие верхних или нижних конечностей, пороки сердца и др.). Тщательное расследование, проводимое в ходе громких судебных процессов, показало, что причиной тератогенного действия, т.е. способности вызывать уродства, явилось присутствие в лекарственном препарате в равных количествах лево- и правовращающего стереоизомеров. Последний и приводил к появлению уродств. Оказалось, что фирмы, купившие право на производство и продажу талидомида у фирмы-разработчика, учитывая его разрекламированную безвредность, решили упростить технологию производства препарата (с целью удешевления). Это и привело к увеличению в нем доли правовращающего стереоизомера. В результате препарат был снят с производства и запрещен к применению.

Однако в настоящее время интерес к этому препарату снова возрос, поскольку было установлено, что его тератогенное действие связано со способностью блокировать факторы роста капилляров растущих тканей. Поэтому начались новые исследования по изучению возможности его применения для лечения злокачественных новообразований у пожилых пациентов (недетородного возраста).

Следует отметить, что проблемы молекулярной асимметрии непосредственно связаны и с процессами, происходящими в современной биосфере. Некоторые вещества или их энантиомеры, полученные синтетически и не свойственные природным экосистемам, могут накапливаться в окружающей среде и влиять на ее устойчивость. Так как для таких антропогенных загрязнителей экосистем отсутствуют механизмы биологической деградации, то это может приводить к их накоплению в почве, воде, растительных и животных организмах и по пищевым цепочкам попадать в организм человека. Накопление этих веществ в организме человека может приводить к напряжению и истощению систем выделения, детоксикации и развитию ряда экологически обусловленных заболеваний.

Так, до сих пор не изучена проблема поступления в организм человека *D*-аминокислот, которые образуются в процессе рацемизации при тепловой обработке продуктов питания, а также при употреблении синтетических витаминов и биологически активных добавок (БАД), содержащих, как правило, рацемические смеси активных составляющих. Это новые проблемы, без учета которых возможны непредсказуемые экологические последствия.

ГЛАВА 4. КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Кислотность и основность — основополагающие понятия, определяющие многие фундаментальные физико-химические и биологические свойства органических соединений. Они позволяют оценить активность реакционных центров, состояние и реакционную способность природных соединений в зависимости от реакции среды. pH — показатель, отражающий реакцию среды, является одной из динамических констант, характеризующих постоянство внутренней среды организма — гомеостазис. Нормальное функционирование организма возможно при определенном значении кислотности внутренних жидких сред организма (крови, лимфы, межклеточной жидкости и др.), так как ферменты, обеспечивающие протекание биохимических процессов, меняют свою активность в зависимости от pH среды. При изменении pH (ацидоз или алкалоз) нарушается нормальное функционирование организма.

4.1. Концепция кислотности и основности

Слабые кислоты и основания — обычные компоненты биологических систем, играющие важную роль в метаболизме и его регуляции.

Из более 100 известных в химии функциональных групп важнейшими (часто встречающимися) в природных и биологически активных соединениях являются: гидроксильная –OH, сульфгидрильная (тиольная) –SH, аминогруппа $-NH_2$, иминогруппа =NH, карбонильная или оксогруппа $\rangle C=O$ и карбоксильная –COOH. Характерной особенностью этих групп является их способность к ионизации в растворе по кислотному или осно́вному типу.

В органической химии наиболее распространены две кислотно-основные концепции: теория Брёнстеда — Лоури и теория Льюиса.

4.1.1. Протолитическая теория кислот и оснований Брёнстеда — Лоури

В 1923 г. Дж. Брёнстед и Т. Лоури независимо друг от друга предложили так называемую «протолитическую» теорию кислот и оснований. Согласно данной теории кислотно-основные свойства соединений обусловлены переносом протона.

Кислотой называется всякая частица (молекула или ион), способная отдавать протон (донор протона). ***Основанием*** является частица (молекула или ион), способная присоединять протон (акцептор протона).

Электронейтральные частицы, выступающие в роли кислоты или основания, в общем виде обозначаются соответственно HA или B. Чтобы присоединить

протон, основание в большинстве случаев должно содержать атом, у которого на внешнем электронном слое имеется неподеленная пара электронов, поэтому основания часто обозначают :B.

В индивидуальных жидкостях либо растворах протон не может существовать в свободном состоянии, поэтому отдать ион водорода молекула кислоты может только в присутствии основания, которое его может присоединить. В жидком веществе в роли и кислоты и основания выступают его молекулы:

$$HA + HA \rightarrow A^- + H_2A^+$$

Этот процесс называется *автопротолизом*.

Органические кислоты и основания являются слабыми электролитами, поэтому их диссоциация протекает обратимо. Диссоциация происходит в растворителе, например в воде. Растворитель, способный присоединять протон, ведет себя как основание, а способный отщеплять протон — как кислота. Вода является амфолитом — может быть и акцептором и донором протона, т.е. проявляет амфотерные свойства:

$$\underset{\text{кислота}}{HA} + \underset{\text{основание}}{H_2\ddot{\underset{..}{O}}} \rightleftharpoons \underset{\text{сопряженное основание}}{A^{\ominus}} + \underset{\text{сопряженная кислота}}{H_3O^{\oplus}}$$

$$\underset{\text{основание}}{B:} + \underset{\text{кислота}}{HOH} \rightleftharpoons \underset{\text{сопряженная кислота}}{\overset{\oplus}{B}H} + \underset{\text{сопряженное основание}}{\overset{\ominus}{O}H}$$

Кислотно-основные свойства — относительные свойства. Это значит, что кислотные свойства обнаруживаются лишь в присутствии оснований, а основные — в присутствии кислот.

Кислота и основание в кислотно-основной паре взаимосвязаны друг с другом: чем сильнее (слабее) кислота, тем слабее (сильнее) сопряженное с ней основание.

Согласно протолитической теории, кислоты и основания бывают трех типов: нейтральные, анионные и катионные. *Нейтральные* кислоты (основания) — это нейтральные молекулы, способные отдавать (присоединять) ион H^+, например: CH_3OH, C_2H_5SH, C_2H_5COOH — нейтральные кислоты; NH_3, $CH_3{-}O{-}CH_3$, $CH_3{-}NH{-}CH_3$ — нейтральные основания. *Анионные* основания и кислоты представляют собой отрицательно заряженные ионы, например: HSO_4^-, HPO_4^{2-}, $HOOC{-}COO^-$ — анионные кислоты; OH^-, CH_3COO^- — основания. В роли катионных оснований и кислот выступают положительно заряженные ионы, например: NH_4^+, H_3O^+ — катионные кислоты; $H_2N{-}NH_3^+$, $H_2N{-}(CH_2)_2{-}NH_3^+$ — основания.

Количественная оценка кислотности и основности. Соединения, молекулы и ионы которых обладают амфотерными свойствами, т.е. в зависимости от условий

могут выступать как в роли кислоты, так и в роли основания (например, H_2O, NH_3, C_2H_5OH, HSO_4^-, $H_2N{-}NH_3^+$, называются ***амфипротными соединениями*** или ***амфолитами***.

В некоторых случаях определить, какие свойства (кислотные или основные) выражены сильнее, бывает довольно трудно, тем более что сила кислоты и основания зависит не только от их природы, но и от веществ, в присутствии которых данные свойства проявляются. Поэтому для создания единой шкалы силу кислот и оснований Брёнстеда определяют относительно воды, которая является амфотерным соединением.

Кислотные свойства соединения в водном растворе определяют по отношению к H_2O как основанию. Количественно *кислотность* оценивается константой равновесия (K) протолитической реакции — реакции переноса протона от кислоты к основанию. Покажем это на примере диссоциации уксусной кислоты в водном растворе:

$$\underset{\text{уксусная кислота}}{CH_3COOH} + \underset{\text{основание (избыток)}}{H_2O} \rightleftharpoons \underset{\text{ацетат-ион (сопряженное основание)}}{CH_3COO^-} + \underset{\text{ион гидроксония (сопряженная кислота)}}{H_3O^+}$$

Для этой реакции

$$K = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[CH_3COOH][H_2O]}. \qquad (4.1)$$

Выражение (4.1) отличается от выражения константы диссоциации кислоты ($K_{дис}$) множителем $[H_2O]$. При рассмотрении диссоциации разных кислот в воде сомножитель $[H_2O]$ остается одинаковым, поэтому его включают в константу равновесия в виде произведения $K \cdot [H_2O]$ и обозначают K_a (константа кислотности):

$$K_a = K \cdot [H_2O] = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[CH_3COOH]}.$$

Чем больше величина K_a, тем сильнее кислота, т.е. тем легче она отдает ионы H^+ основанию (молекулам растворителя).

Для оценки силы слабых кислот чаще используют не величину K_a, а ее десятичный логарифм, взятый с обратным знаком: $-\lg K_a = pK_a$. Чем больше значение pK_a, тем слабее кислота (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Значения pK_a и pK_b сопряженных кислот и оснований в разбавленных водных растворах

Кислота	pK_a	Сопряженное основание	pK_b
H_3O^+	−1,74	H_2O	15,74
HNO_3	−1,32	NO_3^-	15,32

Окончание табл. 4.1

Кислота	pK_a	Сопряженное основание	pK_b
$H_2C_2O_4$	1,26	$HC_2O_4^-$	12,74
H_2SO_3	1,92	HSO_3^-	12,08
H_3PO_4	2,12	$H_2PO_4^-$	11,88
HF	3,14	F^-	10,86
CH_3COOH	4,76	CH_3COO^-	9,24
H_2S	7,05	HS^-	6,95
NH_4^+	9,25	NH_3	4,75
HCN	9,22	CN^-	4,78
H_2O	15,74	OH^-	–1,74

Для количественной характеристики *основности* соединения в водном растворе служит константа равновесия реакции:

$$\underset{\text{основание}}{B:} + \underset{\text{кислота}}{H_2O} \rightleftarrows \underset{\text{сопряженная кислота}}{BH^+} + \underset{\text{сопряженное основание}}{OH^-}$$

Для этой реакции

$$K = \frac{[OH^-][BH^+]}{[B][H_2O]}.$$

С учетом того что $K \cdot [H_2O] = K_b$ (константа основности), можно записать:

$$K_b = \frac{[OH^-][BH^+]}{[B]}.$$

Для оценки силы слабых оснований, как и в случае слабых кислот, также удобнее применять не значение K_b, а pK_b = –lg K_b.

На практике для оценки основных свойств соединения часто вместо K_b (pK_b) используют величину K_a (pK_a) сопряженной данному основанию кислоты BH^+:

$$K_a = K_{BH^+} = \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+]}.$$

Например, мерой основности аммиака NH_3 служит величина K_a иона аммония NH_4^+ (сопряженной аммиаку кислоты):

$$NH_4^+ + H_2O \rightleftarrows NH_3 + H_3O^+$$

$$K_{NH_4^+} = \frac{[NH_3][H_3O^+]}{[NH_4^+]}.$$

Чем меньше значение K_{BH^+}, тем более сильным является основание.

Для кислоты и сопряженного ей основания в разбавленном водном растворе справедливо равенство

$$K_w = K_a \cdot K_b, \qquad (4.2)$$

где K_w — ионное произведение воды, или константа автопротолиза H_2O, которая при 25 °C равна 10^{-14}.

В логарифмическом виде равенство (4.2) запишется следующим образом:

$$pK_a + pK_b = 14.$$

Кислотные свойства вещества в растворе зависят не только от его способности отдавать ион H^+, но и от способности молекул растворителя его принять. Так, хлороводород при растворении в воде практически полностью распадается на ионы H^+ и Cl^-, а его растворы в бензоле, наоборот, не содержат ионов и не проводят электрический ток. Чем больше у растворителя сродство к протону, тем легче диссоциирует в нем кислота.

Растворители с ярко выраженным сродством к ионам H^+ называются *протофильными.* В таких растворителях (жидкий NH_3, гидразин) даже очень слабые в водных растворах кислоты (HCN, H_2S) являются сильными.

Растворители, обладающие гораздо большей способностью к отдаче протона, чем к его присоединению, называются *протогенными.* К ним относятся ледяная уксусная кислота, концентрированная (100%-ная) H_2SO_4. В их среде затрудняется диссоциация кислот, но облегчается ионизация оснований.

Растворители, обладающие сравнимой способностью к присоединению или отдаче ионов H^+, называются *амфипротными.* К ним относятся H_2O, насыщенные одноатомные спирты (CH_3OH, C_2H_5OH) и др.

Существуют также апротонные, или инертные, растворители (бензол, толуол, четыреххлористый углерод, дихлорэтан), у которых способность присоединять или отщеплять ион H^+ выражена крайне слабо. В них кислоты и основания практически не диссоциируют.

Таким образом, в теории кислот и оснований Брёнстеда—Лоури понятия «кислота» и «основание» относятся лишь к функции, которую выполняет рассматриваемое соединение в том или ином процессе. Одно и то же вещество в одних условиях может проявлять себя как кислота, а в других — как основание. Например, CH_3COOH в водных растворах ведет себя как кислота:

$$CH_3COOH + H_2O \rightleftarrows CH_3COO^- + H_3O^+ ,$$

а в 100%-ной H_2SO_4 — как основание:

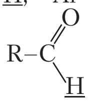
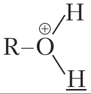
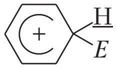
$$CH_3COOH + H_2SO_4 \rightleftarrows HSO_4^- + CH_3COOH_2^+$$

В системе из двух способных взаимодействовать с протоном веществ основанием всегда будет то, которое прочнее связывает протон, т.е. вещество, характеризующееся большим протонным сродством.

Классификация кислот и оснований Брёнстеда—Лоури. Органические кислоты Брёнстеда классифицируют в зависимости от строения частицы (молекулы либо иона) и элемента, с которым в ней связан атом водорода, т.е. кислотного центра (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Классификация органических кислот

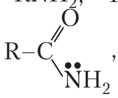
Типы кислот	Название класса органических соединений или катионов	Общая формула
Нейтральные молекулы		
CH-кислоты	Алканы, алкены, алкины, диены, арены	$R{-}CH_2{-}CH_3$, $R{-}CH{=}CH_2$, $R{-}C{\equiv}C{-}\underline{H}$, C_6H_6
NH-кислоты	Амины, имины, амиды	$R{-}N\underline{H}_2$, $R{-}N\underline{H}R$, $R{-}C(H){=}N\underline{H}$, $R{-}C(=O){-}N\underline{H}_2$
OH-кислоты	Спирты, фенолы, карбоновые кислоты	$R{-}O\underline{H}$, $Ar{-}O\underline{H}$, 
SH-кислоты	Тиолы	$R{-}S\underline{H}$
Положительно заряженные ионы		
	Алкилоксониевый ион	
	Алкиламмониевый ион	$R{-}\overset{\oplus}{N}H_3$
	σ-комплекс	

Примечание. В формулах подчеркнуты атомы водорода кислотного центра.

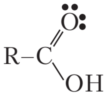
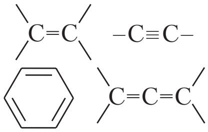
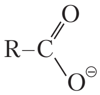
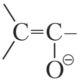
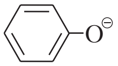
Основания Брёнстеда также классифицируют с учетом природы атомов основных центров (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Классификация органических оснований

Типы оснований	Название класса органических соединений или анионов	Общая формула
Нейтральные молекулы		
n-Основания (имеют атомы с неподеленной парой электронов на внешнем слое), в том числе:		
аммониевые	Амины, амиды, имины	$R\ddot{N}H_2$, $R\ddot{N}HR$, $R_3\ddot{N}$, , $R{-}CH{=}\ddot{N}H$

Окончание табл. 4.3

Типы оснований	Название класса органических соединений или анионов	Общая формула
оксониевые	Спирты, фенолы, простые эфиры, карбоновые кислоты	$R-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}H$, $Ar-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}H$, $R-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}R$, 
сульфониевые	Тиолы, сульфиды	$R-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{S}}H$, $R-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{S}}-R$
π-Основания (местом присоединения иона H^+ является пара электронов π-связи)	Алкены, алкины, арены, диены	
Отрицательно заряженные ионы		
	Гидроксид-ион	$\bar{O}H$
	Алкоксид-ион	$\bar{O}R$
	Алкилтиолят-ион	$\bar{S}R$
	Амид-ион	$\bar{N}H_2$
	Ацилат-ион	
	Енолят-ион	
	Фенолят-ион	
	Гидрид-ион	$H^{\ominus}$

Некоторые органические соединения (спирты, фенолы, карбоновые кислоты, амины) проявляют как кислотные, так и основные свойства. Однако и те и другие свойства у них выражены довольно слабо. В общем случае, чем сильнее кислотные свойства органического соединения, тем слабее проявляются его основные свойства.

4.1.2. Качественная оценка кислотности органических соединений

В связи с большим многообразием органических соединений для многих из них не определены K_a и K_b, поскольку не всегда возможно количественно оценить силу кислотности либо основности. Поэтому разработаны способы качественной оценки силы органических кислот и оснований.

По способам качественной оценки силы кислот различают кинетическую и термодинамическую кислотность.

Кинетическая кислотность оценивается по легкости отщепления протона, т.е. скорости депротонирования молекул или разных кислотных центров одной молекулы. Она определяется, в первую очередь, прочностью связи атома водорода с кислотным центром, т.е. количеством энергии, которую нужно затратить, чтобы ее разорвать: чем более поляризована связь между атомами кислотного центра и чем она длиннее, тем быстрее и легче отщепляется протон и соответственно больше сила кислоты.

Термодинамическая кислотность оценивается по стабильности аниона, образованного при диссоциации кислот: Чем устойчивее анион (сопряженное основание), образующий при диссоциации молекул кислот или отдельных кислотных центров одной и той же молекулы, тем сильнее (при всех прочих равных условиях) данная кислота. Устойчивость аниона определяется делокализацией образовавшегося отрицательного заряда: чем сильнее делокализован отрицательный заряд аниона, тем он устойчивее.

Данное утверждение можно связать с термодинамическими параметрами равновесной реакции:

$$HA + H_2O \rightleftarrows \overset{\ominus}{A} + H_3\overset{\oplus}{O}$$

в частности, с изменением свободной энергии Гиббса ($\Delta_r G^0$).

Чем устойчивее продукт диссоциации кислоты — ее анион, тем значительнее уменьшение $\Delta_r G^0$ реакции диссоциации и, следовательно, в большей степени равновесие смещено вправо, т.е. в сторону образования конечных продуктов, и тем больше величина K_a для данной кислоты.

Зависимость между значениями $\Delta_r G^0$ и K_a:

$$\Delta G^0 = -2{,}303RT\lg K_a,$$

где $R = 8{,}31 \cdot 10^{-3}$ кДж/моль; T — абсолютная температура, К.

Таким образом, чем больше величина $\Delta_r G^0$ (с учетом знака), тем менее диссоциирована кислота, т.е. тем она слабее.

Установлено, что между скоростью отщепления протона (кинетическая кислотность) и устойчивостью образованного при диссоциации кислоты аниона (термодинамическая кислотность) часто существует корреляционная взаимосвязь, т.е. оба эти фактора действуют в одинаковом направлении (согласованно). В каждом отдельном случае следует использовать оба подхода в совокупности,

учитывая, что больший вклад в кислотные свойства органического соединения вносит термодинамическая кислотность.

В общем случае на силу органических кислот влияет целый ряд факторов:

- природа атома, входящего в состав кислотного центра и непосредственно связанного ковалентной связью с атомом водорода, в частности, его электроотрицательность и поляризуемость;
- наличие электронодонорных или электроноакцепторных заместителей в углеводородном радикале, связанном с кислотным центром;
- наличие сопряжения в молекуле и участие в нем кислотного центра;
- природа растворителя.

Природа атомов кислотного центра. Этот фактор имеет смысл использовать для сравнительной качественной оценки кислотности соединений, имеющих одинаковые радикалы, в том случае, когда в кислотном центре есть разные атомы (C, N, O). На выраженность кислотных свойств таких соединений большое влияние оказывают электроотрицательность и поляризуемость атомов кислотного центра.

Когда атомы кислотного центра относятся к одному и тому же периоду периодической системы и имеют примерно одинаковые радиусы, более существенное влияние на кислотность будет оказывать электроотрицательность атомов: чем выше электроотрицательность атомов кислотного центра, тем стабильнее образованный анион и сильнее соответствующая ему кислота.

В периоде электроотрицательность элементов возрастает с увеличением номера группы (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Значение электротрицательности некоторых элементов второго периода

Группа	IV	V	VI
Элемент	Углерод	Азот	Кислород
Электроотрицательность	2,5	3,0	3,5

В таком же порядке возрастает и кислотность соответствующих органических кислот:

$$\xrightarrow[\text{Увеличение силы кислот}]{\text{CH-кислоты} < \text{NH-кислоты} < \text{OH-кислоты}}$$

Например

$$\underset{\text{метан}}{CH_3{-}CH_3} < \underset{\text{метиламин}}{CH_3{-}NH_2} < \underset{\text{метанол}}{CH_3{-}OH}$$

Электроотрицательность элементов зависит и от типа гибридизации их атомов. Это хорошо прослеживается на примере атомов углерода:

Тип гибридизации	sp^3	sp^2	sp
ЭО	2,50	2,69	2,75

Атомы углерода наиболее электроотрицательны в состоянии *sp*-гибридизации, поэтому среди углеводородов наиболее сильные кислотные свойства проявляют алкины:

$$\underset{\text{этан}}{CH_3{-}CH_3} < \underset{\text{этен}}{CH_2{=}CH_2} < \underset{\text{этин}}{HC{\equiv}CH}$$

$$pK_a \quad 42 \qquad 36{,}5 \qquad 25$$

$$\xrightarrow[\text{Увеличение силы кислот}]{}$$

Все углеводороды являются очень слабыми кислотами, практически кислотность проявляется только у алкинов в реакциях замещения протона на ион металла:

$$RC{\equiv}CH + NaNH_2 \longrightarrow \underset{\text{ацетиленид натрия}}{RC{\equiv}\overset{\ominus}{C}\overset{\oplus}{Na}} + NH_3$$

Поляризуемость атомов кислотного центра — это мера смещения (рассредоточения) электронной плотности под действием внешнего электрического поля. Она во многом зависит от размеров атома и будет более значимым фактором, чем электроотрицательность, при сравнивании стабильности анионов с атомами кислотных центров, относящимися к разным периодам периодической системы.

Чем больше размеры атома и чем дальше его внешний электронный слой расположен от ядра, тем легче поляризуется атом и тем стабильнее образовавшийся анион (вследствие меньшей плотности отрицательного заряда).

В периодической системе химических элементов поляризуемость атомов в группе возрастает вместе с увеличением их радиусов, т.е. сверху вниз.

Алкилтиолят-анион $R{\leftarrow}\overset{\ominus}{S}$, образованный тиолами R–SH, более стабилен, чем алкоксид-анион $R{\leftarrow}\overset{\ominus}{O}$ спиртов R–OH, потому что поляризуемость атома серы выше, чем кислорода. Следовательно, тиолы являются более сильными кислотами, чем спирты:

$$R{-}OH < R{-}SH$$

$$\xrightarrow[\text{Увеличение кислотности}]{}$$

Практически это проявляется в реакциях солеобразования, которые легче протекают у тиолов. Спирты взаимодействуют со щелочными металлами, например с натрием:

$$R{-}OH + Na \rightarrow \underset{\text{алкоксид натрия}}{R{-}\overset{\ominus}{O}\overset{\oplus}{Na}} + 0{,}5H_2$$

Тиолы, как более сильные кислоты, в отличие от спиртов реагируют не только со щелочными металлами, но и со щелочами, а также с оксидами и солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, мышьяк, хром, висмут и др.):

$$R{-}SH + NaOH \rightarrow \underset{\text{алкилтиолят натрия}}{R{-}\overset{\ominus}{S}\overset{\oplus}{Na}} + H_2O$$

$$R{-}SH + NaOH \rightarrow \underset{\text{меркаптид натрия}}{R{-}S{-}Na} + H_2O$$

$$2R{-}SH + HgCl_2 \rightarrow \underset{\text{меркаптид ртути}}{(R{-}S)_2Hg} + 2HCl$$

Меркаптиды ртути и серебра нерастворимы в воде, поэтому эта реакция лежит в основе амперометрического определения содержания тиолов в биологических жидкостях. Тиолы, в частности 2,3-димеркаптопропанол

$$\underset{\displaystyle SH}{CH_2}{-}\underset{\displaystyle SH}{CH}{-}CH_2OH$$

используются в качестве антидотов при отравлении солями тяжелых металлов, люизитом.

Таким образом, кислотность соединений с одинаковыми углеводородными радикалами, но с разными атомами кислотных центров уменьшается в ряду

$$SH > OH > NH > CH.$$

Влияние заместителей, входящих в состав органического радикала, связанного с кислотным центром. Этот фактор имеет смысл использовать для качественной оценки кислотности соединений, содержащих радикалы одинаковой природы и однотипные кислотные центры.

Электроноакцепторные (ЭА) заместители, связанные с радикалом, способствуют делокализации отрицательного заряда аниона, поскольку частично оттягивают его на себя, стабилизируют вследствие этого анион и тем самым усиливают кислотные свойства органического соединения. Электронодонорные (ЭД) заместители препятствуют делокализации заряда аниона, так как увеличивают электронную плотность и дестабилизируют анион за счет частичного увеличения его заряда, уменьшая тем самым кислотность органического соединения.

На стабильность анионов влияет не только характер заместителей, но и их количество, а также положение в углеродной цепи.

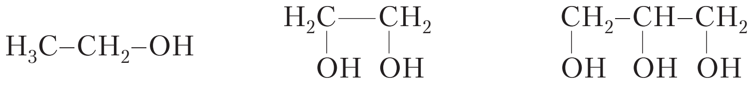
При отсутствии в молекуле сопряжения влияние заместителя на кислотные свойства определяется близостью его расположения к кислотному центру, так как действие индуктивного электронного эффекта распространяется на ограниченное количество σ-связей.

Мезомерный эффект, в отличие от индуктивного, передается по системе сопряженных связей на значительно большее расстояние, поэтому в таких случаях близость заместителя к кислотному центру не является обязательным условием.

Увеличение числа однотипных заместителей в молекуле приводит к усилению их влияния на кислотные свойства органического соединения.

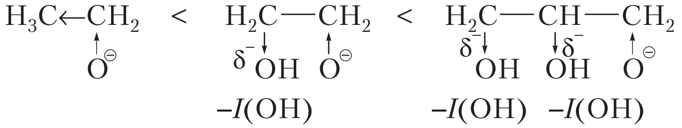
Приведем несколько примеров.

Пример 1. Изменение кислотности в ряду непредельных спиртов, в молекулах которых содержится разное число одинаковых ЭА заместителей, т.е. OH-групп:



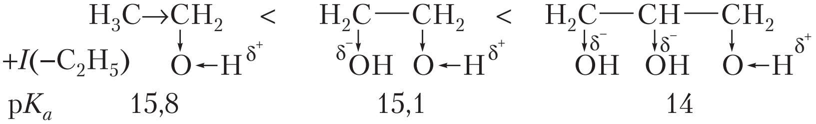
этанол этиленгликоль глицерин

Стабильность анионов в этом ряду повышается:



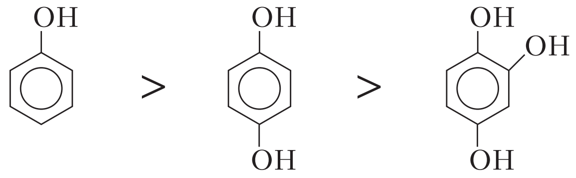
Наличие дополнительных ЭА заместителей (OH-групп) у этиленгликоля и глицерина повышает делокализацию отрицательного заряда алкоксид-аниона, повышает его стабильность и тем самым усиливает кислотные свойства OH-группы за счет возрастания термодинамической кислотности.

Кроме того, ЭА гидроксильные группы в составе этиленгликоля и глицерина усиливают полярность связи O–H кислотного центра, увеличивают скорость отщепления протона, т.е. способствуют возрастанию кинетической кислотности. Таким образом, кислотность спиртов увеличивается в ряду:



Глицерин обладает более сильными кислотными свойствами, чем этиленгликоль, так как содержит в молекуле большее число ЭА заместителей.

Пример 2. Изменение кислотности ароматических спиртов:

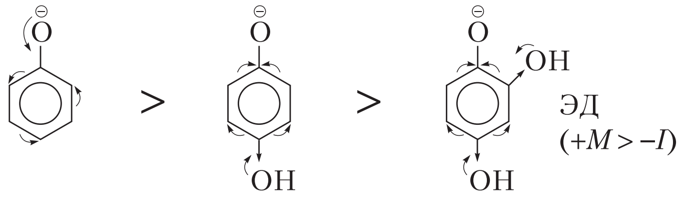


фенол — гидрохинон — оксигидрохинон

pK_a 9,9 — 9,96 — 10,1

Объяснить это можно следующим образом. Гидроксильные группы, связанные с ароматическим углеводородным радикалом ($-C_6H_5$), являются ЭД заместителями, так как наряду с отрицательным индуктивным эффектом (–*I*) оказывают более сильно выраженный положительный мезомерный эффект (+*M*), за счет которого частично локализуют (увеличивают) отрицательный заряд на анионе кислотного центра, уменьшая тем самым его стабильность.

Стабильность анионов этих соединений уменьшается в ряду

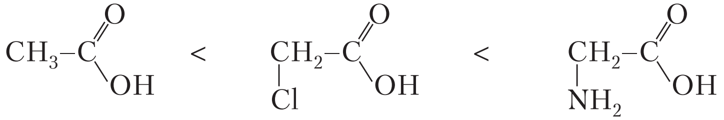


$-M(C_6H_5)$ — ЭД ($+M > -I$) — ЭД ($+M > -I$)

Оксигидрохинон является более слабой кислотой по сравнению с гидрохиноном, поскольку содержит большее число (две ОН-группы) ЭД заместителей. Однако это различие весьма незначительное, так как в изменение кислотных свойств вносят вклад не только стабильность аниона, но и сольватационные эффекты.

Пример 3. При оценке кислотных свойств соединений, содержащих различные заместители одинакового типа действия (ЭД или ЭА), следует учитывать количественную меру их воздействия или, другими словами, их «силу».

В ряду

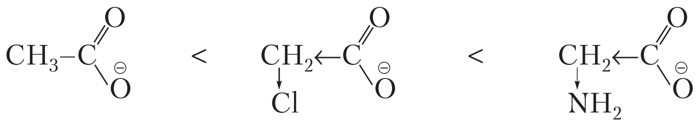


этановая кислота — 2-хлорэтановая кислота — 2-аминоэтановая кислота

pK_a 4,76 — 2,86 — 2,34

наблюдается увеличение кислотных свойств карбоксильной группы.

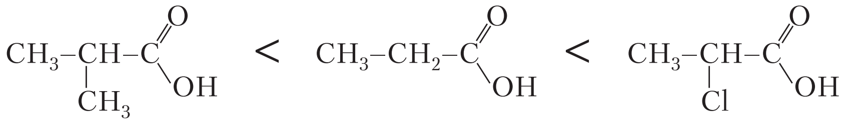
Это можно объяснить увеличением стабильности анионов:



ЭА (−*I*) ЭА (−*I*)

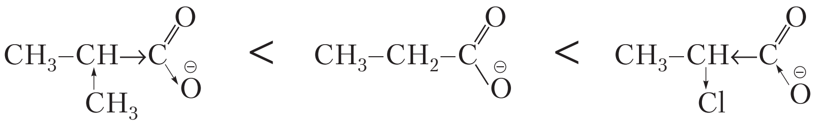
В связи с тем что электроотрицательность атома хлора меньше электроотрицательности азота, в радикале 2-хлорэтановой кислоты содержится более слабый (−Cl) по сравнению с аминогруппой в радикале 2-аминоэтановой кислоты ЭА заместитель, поэтому кислотность 2-аминоэтановой кислоты выше.

Пример 4. Сравним силу одноосновных карбоновых кислот, содержащих в углеводородном радикале заместители различного типа. Сила кислот возрастает в ряду



	2-метилпропановая кислота	пропановая кислота	2-хлорпропановая кислота
pK_a	4,93	4,87	2,83

Это можно объяснить тем, что увеличивается стабильность анионов:

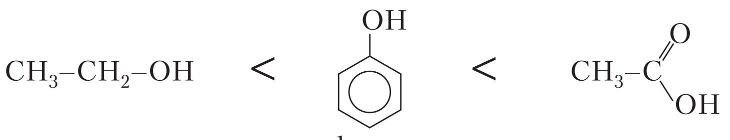


ЭД (+*I*) ЭА (−*I*)

Наиболее сильными кислотными свойствами обладает 2-хлорпропановая кислота, так как содержит ЭА заместитель.

Вияние сопряжения на кислотные свойства органических соединений. Наличие в молекуле органического вещества сопряжения (при обязательном участии в нем кислотного центра) приводит к резкому возрастанию кислотных свойств за счет делокализации отрицательного заряда аниона по всей сопряженной системе.

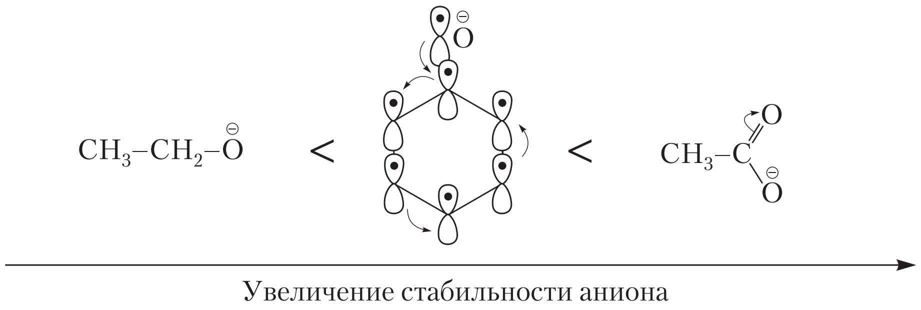
Например, в ряду



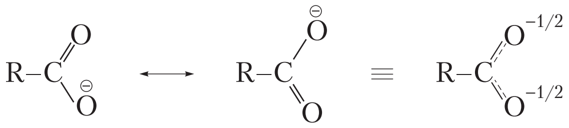
	этанол	фенол	уксусная кислота
pK_a	15,8	9,9	4,76

происходит увеличение кислотных свойств.

Фенолы проявляют более сильную кислотность по сравнению с предельными спиртами в связи с тем, что отрицательный заряд феноксид-аниона делокализован за счет сопряжения с бензольным кольцом и –*M*-эффекта фенильного радикала — C_6H_5. В алкоксид-анионе алифатических спиртов такое сопряжение и делокализация отсутствуют:



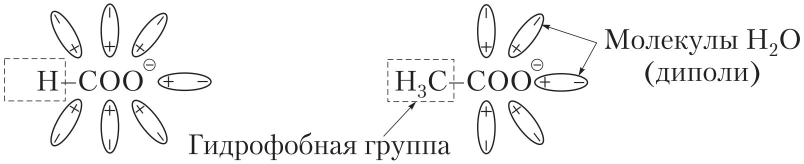
Уменьшение отрицательного заряда на атоме кислотного центра за счет *p*-π-сопряжения происходит и при диссоциации уксусной кислоты. Причем карбоновые кислоты обладают более сильными кислотными свойствами, чем фенолы, так как делокализация электронной плотности карбоксилат-аниона по сравнению с феноксид-анионом происходит в большей степени из-за наличия в его составе второго сильно электроотрицательного атома кислорода и образования резонансной *p*-π-сопряженной системы, где отрицательный заряд равномерно распределяется между обоими атомами кислорода:



Природа растворителя. Собственная кислотность органических соединений проявляется в газовой фазе, т.е. в условиях, исключающих влияние молекул других веществ. В растворе кислотные свойства соединения могут существенным образом изменяться из-за воздействия растворителя. Так, хлороводород HCl, являющийся сильной кислотой в водном растворе, практически не проявляет кислотных свойств в бензольном растворе. Влияние растворителя на кислотные свойства растворенных веществ обусловлено:

- ослаблением в растворителе кулоновских сил взаимодействия между заряженными частицами, что уменьшает прочность ковалентных полярных связей в молекуле и увеличивает кинетическую кислотность;
- формированием полярными молекулами растворителя сольватных оболочек вокруг анионов кислоты, что приводит к делокализации отрицательного заряда аниона и увеличению термодинамической кислотности.

Например, муравьиная кислота (рK_a = 3,7) сильнее уксусной кислоты (рK_a = 4,7). Это объясняется наличием в молекуле уксусной кислоты гидрофобной группы ($-CH_3$):



анион муравьиной кислоты　　　анион уксусной кислоты

Свойства растворителя зависят, в первую очередь, от величины диэлектрической проницаемости ε или полярности его молекул.

Вода является эффективным ионизирующим растворителем, так как имеет большую диэлектрическую проницаемость (ε = 80,4). В воде силы кулоновского взаимодействия уменьшаются приблизительно в 80 раз. Для сравнения, у бензола ε = 2,3, поэтому он не может вызвать значительной ионизации молекул хлороводорода и стабилизировать за счет сольватации образующиеся ионы.

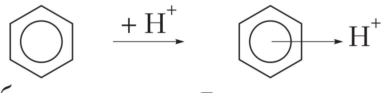
4.1.3. Качественная оценка основности органических соединений

Основания Бренстеда являются акцепторами протонов и для образования ковалентной связи с ионом H^+ должны предоставить электронную пару. Это может быть неподеленная электронная пара, расположенная на *p*-подуровне внешнего электронного слоя атома (*n*-основания), или электронная пара π-связи либо делокализованной сопряженной связи (π-основания).

К ***π-основаниям*** относятся непредельные углеводороды (алкены, диены, алкины, арены). Они являются самыми слабыми органическими основаниями, так как предоставляемая ими для связи с протоном электронная пара не является свободной. Вакантная *s*-орбиталь иона H^+ способна лишь частично перекрываться с ней, образуя нестойкую короткоживущую частицу, называемую *π-комплексом* или *π-аддуктом*:

$$CH_2{=}CH_2 + H^+ \longrightarrow \underset{\displaystyle H^+}{CH_2{\overset{\downarrow}{=}}CH_2}$$

этилен　　　π-комплекс



бензол　　　π-комплекс

Определить практически значение рK_b для таких систем невозможно.

***n*-Основания** могут быть как нейтральными молекулами, так и отрицательно заряженными ионами (см. табл. 4.3). Причем основные свойства анионов выражены значительно сильнее, чем у соответствующих им нейтральных молекул. Так, гидроксид-ион является более сильным основанием, чем вода, основные свойства алкоксид-ионов RO^- выражены сильнее, чем у спиртов ROH. В зависимости от вида атома, предоставляющего для связи с протоном неподеленную электронную пару, *n*-основания подразделяются на аммониевые, оксониевые и сульфониевые (см. табл. 4.3).

Органические основания, как и кислоты, в большинстве случаев обладают слабовыраженными основными свойствами. Однако для многих из них значения pK_b не определены, поэтому сравнительная оценка силы органических оснований может быть проведена только на качественном уровне.

При качественной оценке основности органических соединений учитывают те же факторы, что и при оценке кислотности (см. п. 4.1.2), однако их действие на основность противоположно.

Природа атомов осно́вного центра. Для атомов основного центра, расположенных в одном и том же периоде, с увеличением электроотрицательности основность уменьшается:

$$CH_3{-}NH{-}CH_3 > CH_3{-}O{-}CH_3$$

Это связано с тем, что более электроотрицательный атом кислорода (ЭО = 3,5) в меньшей степени, чем атом азота (ЭО = 3), склонен предоставлять свою неподеленную электронную пару для образования связи с протоном.

Как известно, электроотрицательность атома в соединении зависит от типа гибридизации (увеличиваясь от sp^3-гибридизации к sp-гибридизации): например, в ряду соединений

$CH_3{-}CH_2{-}\ddot{N}H_2$	>	$CH_3{-}CH{=}\ddot{N}H$	>	$CH_3{-}C{\equiv}\ddot{N}$
sp^3-гибридизация атома азота		sp^2-гибридизация атома азота		sp-гибридизация атома азота

основность уменьшается.

Для атомов основного центра, расположенных в разных периодах и имеющих неодинаковые радиусы, определяющими факторами являются радиус и поляризуемость, а не их электроотрицательность. С увеличением радиуса и поляризуемости атома основные свойства соединения ослабевают.

Например, основность $H_3C{-}\ddot{\underset{..}{O}}{-}CH_3$ меньше, чем $H_3C{-}\ddot{\underset{..}{S}}{-}CH_3$ (кислород находится во втором, а сера в третьем периоде).

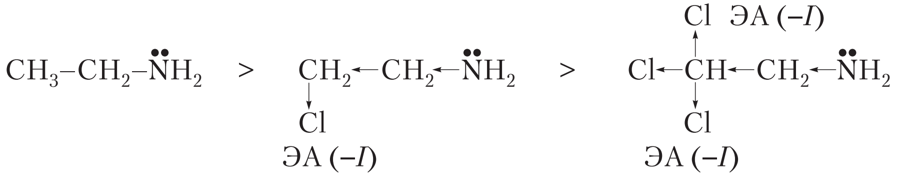
Итак, при наличии в молекуле одинаковых радикалов основность *n*-оснований уменьшается в ряду

$R{-}\ddot{N}H_2$	>	$R{-}\ddot{\underset{..}{O}}H$	>	$R{-}\ddot{\underset{..}{S}}H$
аммониевые основания		оксониевые основания		сульфониевые основания

Влияние заместителей, входящих в состав органического радикала, связанного с основным центром. Этот фактор имеет смысл использовать для качественной оценки силы оснований, содержащих радикалы одинаковой природы и однотипные основные центры (см. п. 4.1.2).

Приведем конкретные примеры качественной (сравнительной оценки) основности *n*-оснований).

Увеличение числа одинаковых ЭА заместителей в молекуле приводит к ослаблению основных свойств:



этанамин 2-хлорэтанамин 2,2-дихлорэтанамин

Основные свойства аминогруппы уменьшаются вследствие появления в углеводородном радикале ЭА заместителей (атомы хлора).

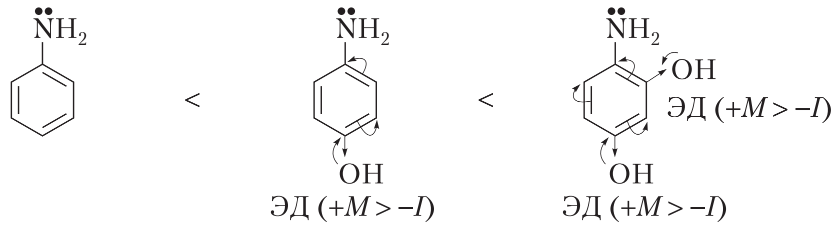
Основные свойства ослабевают при уменьшении числа ЭД заместителей (например, углеводородных радикалов), связанных с основным центром. Например,

$$CH_3–CH_2 \rightarrow \ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}} \leftarrow CH_2–CH_3 \quad > \quad CH_3–CH_2 \rightarrow \ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}H$$

ЭД (+*I*) ЭД (+*I*) ЭД (+*I*)

диэтиловый спирт этанол

Основные свойства аминогруппы возрастают в ряду:



анилин 4-гидроксианилин 2,4-дигидроксианилин

Это связано с увеличением в бензольном кольце числа электронодонорных заместителей (OH-групп).

Влияние сопряжения на основные свойства органических соединений. Наличие в молекуле органического вещества сопряжения (при обязательном участии в нем атома основного центра) приводит к резкому ослаблению его основных свойств за счет вовлечения неподеленной электронной пары в образование

сопряженной связи, которая при этом становится «несвободной» и протону труднее образовать с ней связь.

Особенно сильное уменьшение основности наблюдается в тех случаях, когда аминогруппа (или любая другая основная группа) в сопряженной системе непосредственно связана с сильным ЭА заместителем, например с карбонильной группой в амидах:

Многие биологически активные соединения содержат одновременно несколько основных или кислотных центров, различающихся своей силой. Очень важно правильно дифференцировать их по возрастанию или убыванию основных либо кислотных свойств. Покажем это на примере образования гидрохлорида новокаина.

При взаимодействии с кислотами органические основания образуют соли:

$$R{-}NH_2 + HCl \rightarrow [R{-}\overset{\oplus}{N}H_3]\overset{\ominus}{Cl}$$

Соли органических оснований в воде растворяются гораздо лучше, чем сами основания. Поскольку одним из требований, предъявляемых к лекарственным средствам, является их растворимость в воде, то часто они используются в виде солей. Так, новокаин применяется в виде соли — новокаина гидрохлорида. Сравнив силу основных центров новокаина, можно прогнозировать строение его соли с хлороводородной кислотой.

В молекуле новокаина два аммониевых и два оксониевых центра:

Электроотрицательность кислорода больше электроотрицательности азота, следовательно, основность оксониевых центров меньше основности аммониевых. Кроме того, неподеленные электронные пары оксониевых центров совместно с π-электронной системой бензольного кольца участвуют в образовании *p*-π-сопряжения и поэтому являются не совсем свободными. Из двух аммониевых

центров более сильным является алифатический, в котором атом азота находится в sp^3-гибридном состоянии (Nsp^3-основный центр), так как:

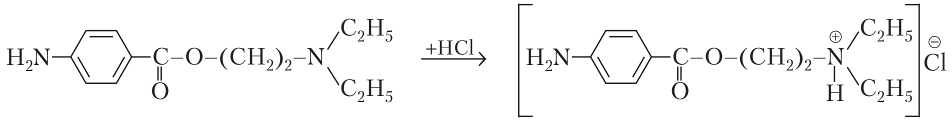
❐ электроотрицательность атома азота в нем выше, чем атома азота ароматического центра, где он находится в состоянии sp^2-гибридизации (Nsp^2-основный центр);

❐ электронная пара атома азота в Nsp^3-основном центре, в отличие от электронной пары атома азота в Nsp^2-основном центре, действительно является свободной, так как не участвует в образовании p-π-сопряженной системы;

❐ атом азота Nsp^3-основного центра связан с двумя ЭД алкильными группами (C_2H_5), усиливающими его основность;

❐ рядом с атомом азота в sp^2-гибридном состоянии находится электроноакцепторный (ЭА) заместитель C_6H_5 ($-M$-эффект > $+I$-эффекта), а рядом с атомом азота Nsp^3 находятся электронодонорные алкильные группы (Alk), обладающие $+I$-эффектом.

Следовательно, в реакцию солеобразования с HCl вступит в первую очередь самый сильный, основный центр:



новокаин новокаина гидрохлорид

Таким образом, алифатические амины являются более сильными основаниями, чем ароматические.

4.1.4. Амфотерность органических соединений

Многие органические соединения являются амфотерными, т.е. обладают и кислотными, и основными свойствами, что может быть обусловлено:

❐ наличием в молекуле вещества и кислотных, и основных центров различной природы. К таким веществам относятся гетерофункциональные соединения (аминоспирты, аминокислоты, оксокислоты и др.);

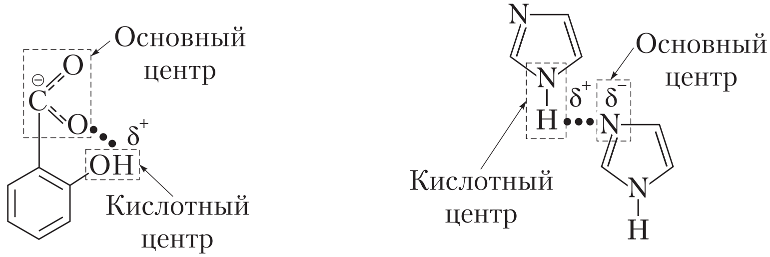
❐ проявлением одним и тем же центром одновременно и кислотных, и основных свойств. К таким веществам относятся соединения, у которых функциональная группа может выступать и донором, и акцептором протонов одновременно (спирты, первичные и вторичные амины, фенолы, тиолы и др.).

Наличие кислотного и основного центров в одной молекуле, в зависимости от их силы, приводит к образованию водородных связей внутри одной молекулы (между молекулами) или к образованию внутренних солей (полный перенос протона).

В растворе молекулы спиртов связаны друг с другом межмолекулярными водородными связями:

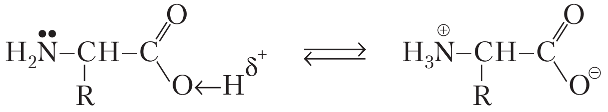
Энергия водородной связи небольшая (~20–30 кДж/моль), но обычно их образуется много и проявляется кооперативный эффект. Это приводит к повышению температуры кипения спиртов и карбоновых кислот по сравнению с углеводородами.

Кроме того, могут возникать внутримолекулярные, как, например, в салицилат-ионе, и межмолекулярные, как в имидазоле, водородные связи:



салицилат-анион (внутримолекулярная водородная связь) — имидазол (межмолекулярная водородная связь)

В молекулах аминокислот вследствие переноса протона с кислотного центра (COOH-группы) на основный (NH_2-группу) образуются внутренние соли:



α-аминокислота — внутренняя соль (биполярный ион)

4.2. Теория кислот и оснований Льюиса

Г.Н. Льюис (1923) предложил оценивать кислотные и основные свойства органических соединений по способности принимать или предоставлять электронную пару с последующим образованием связи.

Кислоты Льюиса — это нейтральные молекулы, содержащие атомы с вакантными орбиталями и катионы, способные принимать пару электронов (акцепторы пары электронов, табл. 4.5). Кислоты Льюиса — это электрофильные реагенты. *Электрофильные реагенты* образуют ковалентную связь в реакции с нуклеофилом по донорно-акцепторному механизму, принимая пару электронов.

Основания Льюиса — это нейтральные молекулы, содержащие атомы с неподеленными парами электронов и анионы, способные отдавать пару электронов (доноры пары электронов). Основания Льюиса — это нуклеофильные реагенты.

Нуклеофильные реагенты образуют ковалентную связь в реакции с электрофилом по донорно-акцепторному механизму, предоставляя пару электронов на свободную орбиталь электрофила.

Таблица 4.5

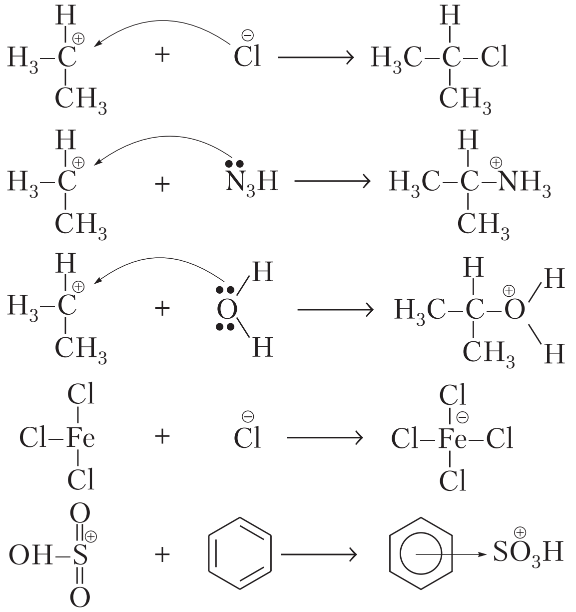
Кислоты и основания Льюиса

	Кислоты Льюиса	Основания Льюиса
Нейтральные молекулы	□$AlCl_3$, □$FeCl_3$, □BF_3	$\ddot{N}H_3$, $R{-}\ddot{N}H_2$, $R{-}\ddot{N}HR_1$, $R_3\ddot{N}$, $H_2\ddot{O}$:, $R{-}\ddot{O}H$, $R{-}\ddot{O}{-}R$, $R{-}\ddot{S}H$, $R{-}\ddot{S}{-}R$
Катионы	□$\overset{\oplus}{H}$, □$\overset{\oplus}{N}O_2$, □$\overset{\oplus}{S}O_3H$, $R{-}\overset{\oplus}{C}$□ (C=O), $R_3\overset{\oplus}{C}$□	—
Анионы	—	$\overset{\ominus}{H}$, $\overset{\ominus}{O}H$, $\overset{\ominus}{O}R$, $\overset{\ominus}{S}R$, $\overset{\ominus}{Hal}$, $R_3\overset{\ominus}{C}$

Примечание. Квадратик (□) рядом с символом химического элемента — вакантная орбиталь.

Согласно теории Льюиса, все основания должны быть нуклеофилами, однако количественной зависимости между основностью и нуклеофильностью нет. Основность характеризует сродство молекулы или иона к протону, тогда как ***нуклеофильность*** является более широким понятием и характеризует реакционную способность и сродство к другим атомам, например к электрофильному атому углерода. Поэтому слабое основание может быть сильным нуклеофилом, как, например, атомы серы в тиолах и сульфидах.

В результате взаимодействия кислоты и основания Льюиса на атоме-акцепторе электронов часто возникает отрицательный заряд, а на атоме-доноре — положительный и образуется либо соединение с координационной связью, либо комплекс, называемый донорно-акцепторным:



кислота Льюиса   основание Льюиса   π-комплекс

В общем случае, электрофильный центр вступает в реакции с нуклеофильными реагентами, а нуклеофильный центр — с электрофильными реагентами. По характеру реагента реакции классифицируют на нуклеофильные и электрофильные.

В связи с различной поляризуемостью нуклеофильные и электрофильные реагенты можно подразделить на жесткие и мягкие.

Жесткими реагентами называются кислоты и основания Льюиса, содержащие атомы низкой поляризуемости с высокой электроотрицательностью. К ним можно отнести, например, нуклеофилы (H_2O, OH^-, ROH, RO^-, F^-, NH_3) и электрофилы (H^+, Li^+, $AlCl_3$).

Мягкими реагентами называются кислоты и основания Льюиса, которые содержат атомы высокой поляризуемости с низкой электроотрицательностью. К ним относятся, например, нуклеофилы (R_2S, RSH, RS^-, I^-, R^-) и электрофилы (Cu^+, Ag^+, Hg^{2+}).

Промежуточное положение занимают, например, Cl^-, R^+, $C_6H_5NH_2$.

В 1963 г. Р. Пирсон сформулировал *принцип жестких и мягких кислот и оснований* (ЖМКО), согласно которому наиболее стабильная связь образуется в реакции жесткой кислоты с жестким основанием и мягкой кислоты с мягким основанием. В соответствии с современными теоретическими представлениями для образования прочной связи важны форма и взаимная ориентация АО элементов, участвующих в образовании связей. Принцип ЖМКО позволяет прогнозировать реакционную способность в реакциях с различными электрофилами и нуклеофилами и объяснять отсутствие количественной связи между основностью и нуклеофильностью.

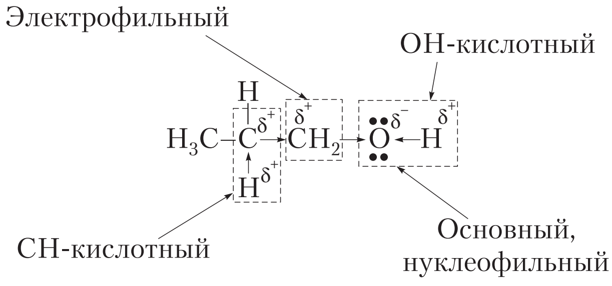
ГЛАВА 5. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

5.1. Понятие о реакционной способности

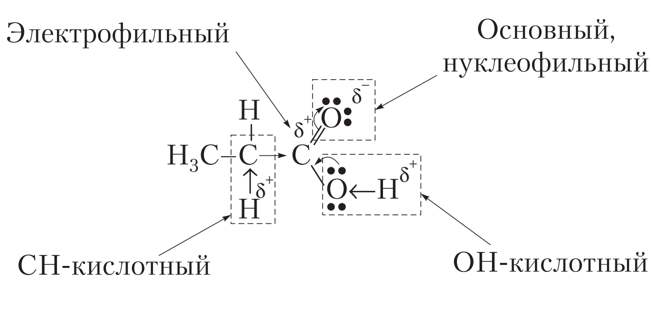
Реакционная способность — это способность органических соединений вступать в химические реакции с разной (большей или меньшей) скоростью. Факторы, определяющие реакционную способность, можно разделить на статические и динамические.

Статические факторы — это электронный фактор, т.е. распределение электронной плотности в молекуле, и пространственный фактор — пространственное строение молекулы.

Электронный фактор — наличие реакционных центров в молекуле. Характерные для определенных классов органических соединений реакционные центры формируются в результате взаимного влияния атомов, индуктивного и мезомерного эффектов функциональных групп. Например, в молекулах непредельных спиртов можно выделить такие реакционные центры:

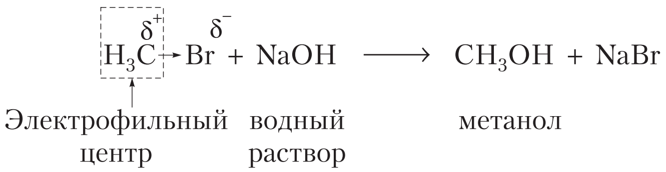


карбоновых кислот:

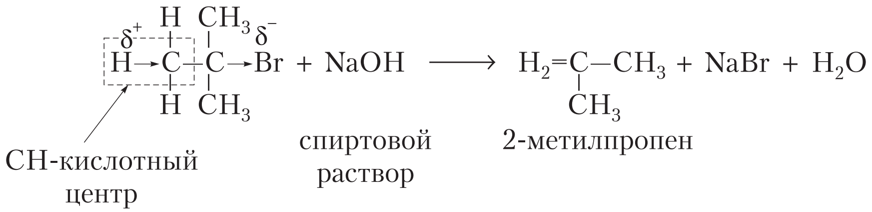


Пространственный фактор определяет пространственную доступность реакционных центров. Часто из-за относительно большого объема заместителей, окружающих реакционный центр, подход атакующей частицы к нему может быть затруднен и реакция либо не будет идти, либо будет протекать по иному механизму, т.е. с участием другого реакционного центра.

Так, при взаимодействии бромистого метила с водным раствором NaOH идет реакция замещения по электрофильному центру и образуется метанол:



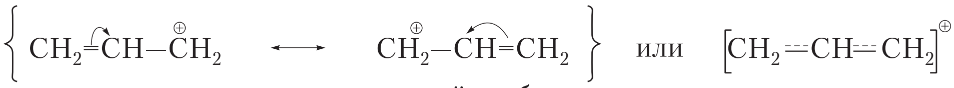
При действии спиртового раствора NaOH идет реакция элиминирования с участием CH-кислотного центра и происходит отщепление HBr с образованием 2-метилпропена:



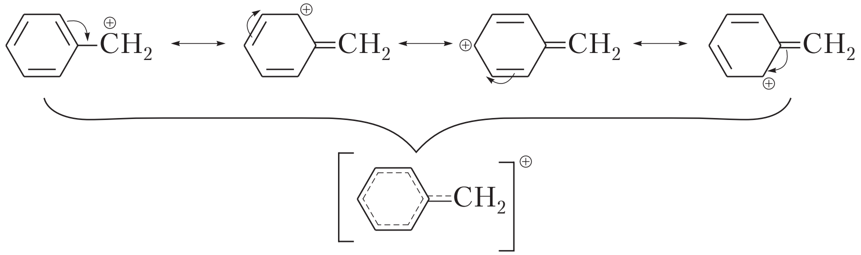
Динамические факторы определяются устойчивостью промежуточных частиц — карбокатионов и карбоанионов, свободных радикалов.

Устойчивость заряженных промежуточных частиц определяется делокализацией заряда положительного (для карбокатионов) либо отрицательного (для карбоанионов). Любой из факторов, способствующих уменьшению заряда на атоме углерода, будет оказывать стабилизирующее действие на ион. В составе алкильных карбокатионов алкильные группы, проявляя +*I*-эффект, уменьшают положительный заряд у соседнего атома углерода, поэтому третичные карбокатионы устойчивее вторичных и первичных:

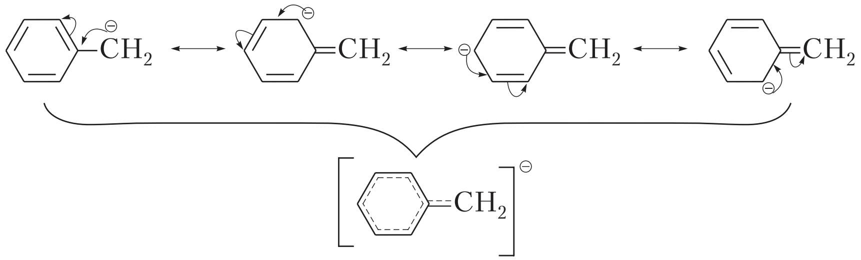
Устойчивость карбокатионов и карбоанионов повышается в процессе делокализации электронной плотности по сопряженной системе *p*- или π-орбиталей:



аллильный карбокатион

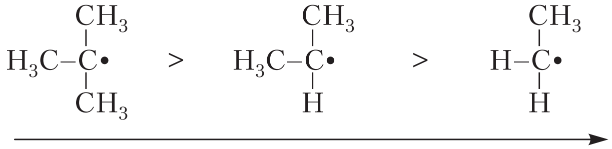


бензильный карбокатион



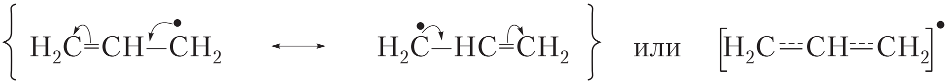
бензильный карбоанион

Свободные радикалы — очень реакционноспособные короткоживущие промежуточные частицы, которые стремятся заполнить незавершенный внешний электронный уровень до устойчивого состояния. Алкильные свободные радикалы стабилизируются, как и соответствующие карбокатионы, электродонорными эффектами алкилов, поэтому третичные свободные радикалы более устойчивые, чем вторичные и первичные:

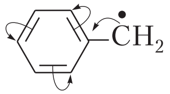


Уменьшение стабильности радикалов

Стабильность радикалов значительно возрастает в процессе делокализации электронной плотности по сопряженной системе p-орбиталей:



аллильный радикал



бензильный
радикал

В общем случае, всегда предпочтительнее механизмы реакций с образованием более устойчивых промежуточных частиц.

5.2. Понятия о химическом процессе и механизме органических реакций

Органическая реакция — процесс, при котором химическая система из состояния с одним вещественным составом переходит в состояние с другим вещественным составом. При этом происходит перераспределение электронной плотности в молекулах реагирующих веществ, что приводит к разрыву одних и образованию других химических связей. Движущей силой химической реакции является стремление системы перейти в состояние с минимальной энергией.

Атом, который участвует в образовании новых связей, называется *реакционным центром*. Молекула исходного вещества, которая поставляет атом углерода для новой связи, называется *субстратом*, а действующее на нее соединение — *реагентом*. В результате взаимодействия субстрата и реагента образуются *продукты реакции*.

А.Е. Чичибабин (1954), анализируя особенности строения органических соединений как веществ с ковалентными связями, указывал, что их отличие от неорганических проявляется не только в физических, но и в химических свойствах, механизмах осуществления химических превращений. Если неорганические соединения (электролиты) в водных растворах реагируют быстро (в ионной форме), то реакции органических соединений протекают значительно медленнее, для их ускорения необходимы катализатор, нагревание, облучение и др. Еще одна отличительная особенность органических реакций заключается в том, что они, как правило, не протекают количественно до конца и могут идти по нескольким конкурирующим направлениям. При осуществлении органических синтезов считается очень хорошим выход конечного продукта, составляющий 85–90 % от расчетного.

Кроме того, органические реакции обычно протекают не через стадию образования ионов. Даже если в ходе органических процессов и образуются карбокатионы и карбоанионы, то они, в отличие от неорганических ионов, не существуют в растворе, а представляют собой короткоживущие промежуточные состояния.

Согласно ***теории переходного состояния***, предложенной М. Поляни и Х. Эйрингом (1935), переход от исходных веществ к продуктам реакции обычно реа-

лизуется через ряд промежуточных состояний (стадий) с образованием переходного, активированного комплекса:

$$\underset{\text{субстрат}}{\text{A—C}} + \underset{\text{реагент}}{\text{B}} \xrightarrow{v_1} \underset{\text{активированный комплекс}}{[\text{A} \ldots \text{C} \ldots \text{B}]} \xrightarrow{v_2} \underset{\text{продукты реакции}}{\text{A} + \text{C—B}}$$

Активированный комплекс — особое состояние реагирующих веществ, в котором старые связи еще не разорвались, а новые не образовались. Это состояние с максимальной свободной энергией. Активированный комплекс не является промежуточным соединением, так как к нему неприменимы понятия и закономерности (валентность, постоянство межатомных расстояний, валентных углов), присущие настоящим химическим соединениям. После образования активированного комплекса (переходное состояние) в нем происходит перераспределение электронной плотности, разрыв старых и формирование новых связей с образованием продуктов реакции (рис. 5.1).

Течение органических реакций в общем случае определяется двумя факторами: изменением свободной энергии системы и скоростью превращения; первый фактор — термодинамический, второй — кинетический.

Органическая реакция характеризуется термодинамическими величинами: изменениями энтальпии (ΔH), энтропии (ΔS) и свободной энергии, или энергии Гиббса (ΔG), которые связаны между собой:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S.$$

Величина ΔG связана с константой равновесия реакции ($K_р$):

$$\Delta G = -2{,}303\,RT \lg K_р,$$

где R — универсальная газовая постоянная, $R = 8{,}31 \cdot 10^{-3}$ кДж/моль; T — температура, К.

Термодинамические величины являются функциями состояния системы и характеризуют разность внутренней энергии исходных веществ и продуктов реакции. Значения этих величин не зависят от механизма реакции. Величина ΔG^0 данной реакции позволяет рассчитать положение равновесия и является

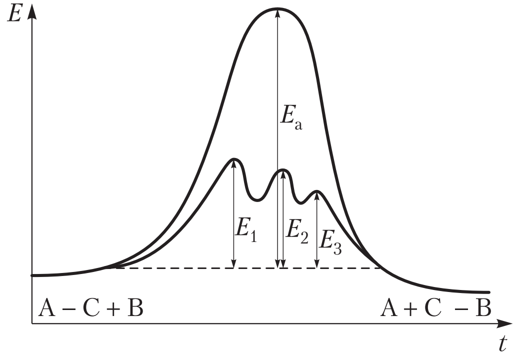


Рис. 5.1. Изменение энергии в ходе химической реакции

критерием возможности протекания данной реакции; ΔG^0 — это стандартное значение энергии Гиббса для чистых веществ, находящихся в стандартных условиях, т.е. при температуре 298,15 К (25 °С) и давлении 101,325 кПа (1 атм).

Отрицательное значение величины ΔG^0 указывает на то, что органическая реакция является *термодинамически предпочтительной*, положительное — накладывает ограничения на предел, до которого может протекать данная реакция.

Термодинамические данные не позволяют определить наиболее энергетически выгодные пути протекания реакции, так как термодинамика не дает информации о скоростях и механизмах химических реакций. Механизмы реакций, энергетические пути и скорости отдельных стадий, по которым они протекают, изучает *химическая кинетика*. Кинетические исследования устанавливают количественные соотношения между концентрациями реагентов и скоростью реакции, что позволяет описать кинетический порядок реакции, определить константу скорости реакции и концентрации реагирующих веществ на стадии, определяющей (лимитирующей) скорость реакции.

Скорость химической реакции характеризуется изменением количества реагирующих веществ в единице объема в единицу времени.

Для осуществиления реакции необходимо столкновение реагирующих частиц. Однако не каждое столкновение является эффективным; в реакцию вступают лишь те частицы, которые обладают энергией, достаточной для преодоления *энергетического барьера реакции*. При взаимодействии активных молекул образуется активированный комплекс (переходное состояние) (рис. 5.2). Энергия, необходимая для образования активированного комплекса, называется *энергией активации* (E_a).

Реакция называется *экзотермической*, если она протекает с выделением энергии, *эндотермическая реакция* протекает с поглощением энергии.

Значение E_a рассчитывают с использованием уравнения Аррениуса:

$$k = Ae^{-E_a/RT} \quad \text{или} \quad \lg k = -\text{Ea}/(2{,}303\text{RT}) + \lg \text{A},$$

где k — константа скорости реакции; A — константа реакции, зависящая от числа эффективных столкновений.

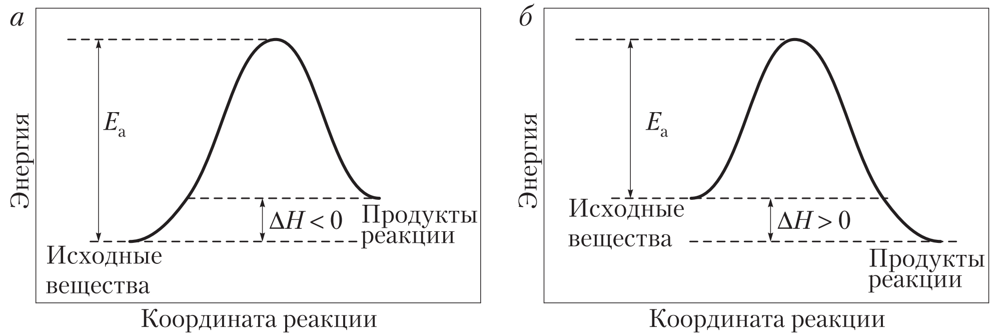


Рис. 5.2. Изменение энергии в ходе одностадийной реакции:
а — эндотермическая реакция; *б* — экзотермическая реакция

Согласно уравнению Аррениуса, чем меньше величина энергии активации, тем выше скорость реакции.

Условия проведения реакции влияют на энергию системы и характер разрыва ковалентных связей в молекулах взаимодействующих веществ. Скорости отдельных стадий процесса могут быть разными. Однако скорость выхода продуктов реакции (процесса в целом) будет определяться скоростью *лимитирующей* — наиболее медленной стадии.

Следовательно, ***химический процесс*** — это совокупность всех элементарных стадий, из которых складывается химическая реакция, с указанием характера образующихся промежуточных частиц, характера разрыва ковалентной связи и скоростей отдельных стадий, а ***механизм реакции*** в целом определяется характером разрыва ковалентной связи и характером промежуточных частиц, образующихся на лимитирующей стадии химического процесса.

В большинстве случаев практически невозможно вычислить энергию активации с такой степенью точности, чтобы можно было объяснить (не говоря уже о предсказании) преобладающее протекание одной из возможных органических реакций. Поэтому вероятность протекания конкурирующих органических реакций и образования предпочтительных продуктов оценивают качественно путем сопоставления строения промежуточных активированных комплексов конкурирующих реакций и сравнительной оценки их стабильности (энергии).

Химические реакции как *in vitro*, так и ферментативные *in vivo* протекают по схожим механизмам (свободнорадикальным, ионным).

Ферменты значительно ускоряют реакции, снижая энергетический барьер, изменяя способ (путь) превращения субстрата за счет образования комплементарных промежуточных комплексов с ним. При этом энергия активации образования промежуточных фермент-субстратных комплексов значительно ниже, что и является причиной значительного ускорения ферментативных процессов.

5.3. Классификация органических реакций

Все многообразие химических реакций можно свести к сравнительно небольшому числу типов превращений. Органические реакции классифицируют:

- по направлению реакций;
- характеру разрыва ковалентных связей (гомо- или гетеролитический);
- числу молекул (частиц), принимающих участие в стадии, лимитирующей скорость процесса.

По направлению реакций с учетом конечного результата различают следующие типы реакций.

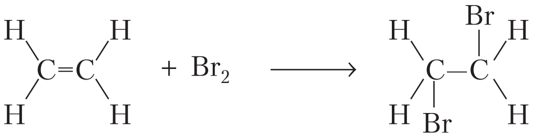
Реакции замещения *S* (от лат. substitution — замещение) — это реакции, протекающие преимущественно по σ-связям, в ходе которых происходит замещение атомов или функциональных групп в молекуле субстрата на другие атомы (группы). Реакции замещения характерны для углеводородов и их галогенопро-

изводных, спиртов, ароматических и гетероциклических соединений (в обычных условиях), карбоновых и оксикислот:

$$H_3C{-}Cl + NaOH_{(водн)} \xrightarrow{S_N} H_3C{-}OH + NaCl$$

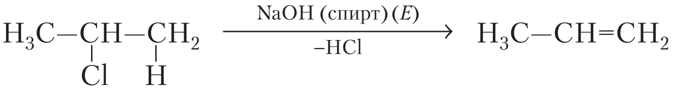
хлорметан (субстрат); гидроксид натрия (реагент); метанол (основной продукт); хлорид натрия (побочный продукт)

Реакции присоединения *A* (от лат. addition — добавление, присоединение) — это реакции, идущие преимущественно с разрывом π-связей и образованием σ-связей. Характерны для алкенов, алкадиенов, алкинов, ароматических и гетероциклических соединений (в особых условиях), альдегидов, кетонов, непредельных кислот:



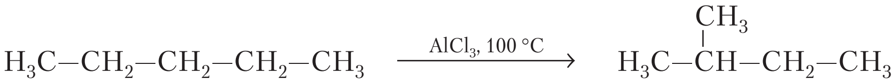
этен (субстрат); реагент; 1,2-дибромэтан (продукт)

Реакции отщепления, или ***элиминирования*** *E* (от лат. elimination — удаление, отщепление) — реакции, в которых одновременно участвуют два соседних атома одной молекулы, что приводит к отщеплению термодинамически устойчивых небольших молекул (H_2O, NH_3, HCl) и образованию кратных связей, т.е. непредельных соединений. Характерны для спиртов, галогенопроизводных, β-гидроксикислот:



2-хлорпропан (субстрат); пропен (продкт)

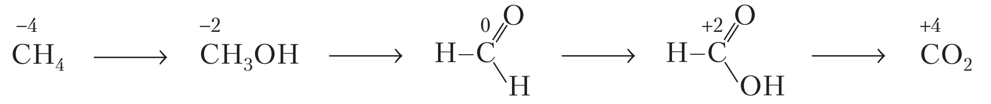
Реакции внутримолекулярной перегруппировки *I* (от лат. isomerisation — изомеризация) — это реакции, при которых происходит перераспределение электронной плотности и изменение порядка связей в молекуле. Характерны для углеводородов, непредельных спиртов, кетокислот и их производных, моносахаридов:



н-пентан (субстрат); изопентан (продукт)

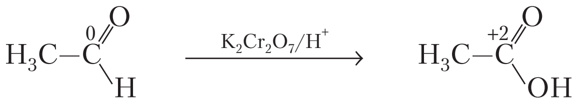
Окислительно-восстановительные реакции — реакции, в результате которых изменяется степень окисления атома углерода, являющегося реакционным центром.

Степень окисления атома углерода определяется количеством более полярных ковалентных связей, чем связь С–Н:



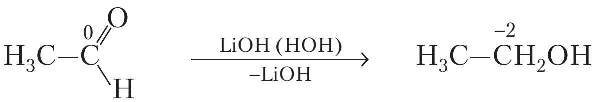
метан — метанол — метаналь — муравьиная кислота — диоксид углерода

Примеры окислительно-восстановительных реакций:



— окисление

этаналь — этановая кислота



— восстановление

этаналь — этанол

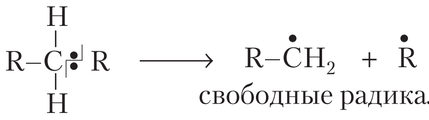
Реакции кислотно-основного взаимодействия — это реакции между кислотами и основаниями, приводящие к образованию солей. Например:

$$R{-}CH_2{-}NH_2 + HCl \longrightarrow [R{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{N}H_3]\overset{\ominus}{Cl}$$

алкиламин — хлорид алкиламмония

По характеру изменений связей в субстрате и реагенте органические реакции классифицируют на свободнорадикальные (R), ионные и согласованные.

Свободнорадикальные реакции протекают при гомолитическом расщеплении химических связей. При *гомолитическом расщеплении пара* электронов неполярной ковалентной связи делится пополам между связанными атомами. В результате образуются промежуточные частицы — свободные радикалы:



свободные радикалы

Свободный радикал — атом или группа атомов с неспаренным электроном на валентном уровне, обладающие высокой реакционной способностью.

Свободный радикал может быть атакован *радикальным реагентом* ($\dot{Cl}$, $\dot{C}H_3$, $\dot{O}H$ и др.). Свободнорадикальные реакции протекают, как правило, в газовой

и паровой фазе или в неполярных растворителях; инициируются при нагревании до высокой температуры, при высоком давлении, облучении ультрафиолетовым светом, рентгеновскими лучами или частицами высокой энергии, образуются также при распаде пероксидов. Свободнорадикальные реакции чувствительны к действию акцепторов свободных электронов (фенолы, тиолы и др.).

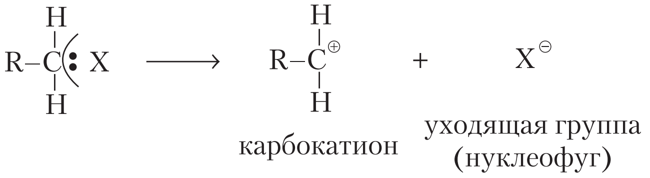
В кинетическом плане свободнорадикальные реакции являются цепными самоускоряющимися реакциями. Кривая скорости таких реакций имеет S-образный вид, на этой кривой можно выделить три этапа:

1) инициирование радикалов;
2) рост цепи;
3) обрыв цепи.

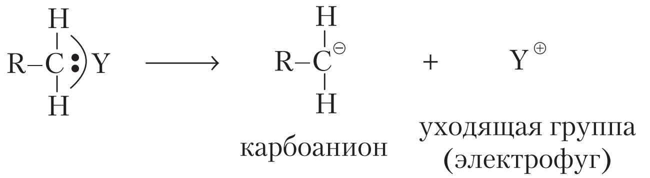
По такому механизму могут протекать реакции замещения у алканов, циклоалканов (обычных, средних), в алкильном радикале других соединений; реакции окисления, полимеризации и др.

Ионные, или ***гетеролитические, реакции*** сопровождаются гетеролитическим разрывом химической связи. Гетеролитические реакции подразделяются на нуклеофильные и электрофильные.

Гетеролитическому расщеплению подвергаются полярные и легко поляризующиеся ковалентные связи. При гетеролитическом разрыве связи пара электронов остается у одного из связанных атомов и в результате образуются ионы:



(5.1)



(5.2)

В схеме (5.1) заместитель X более электроотрицательный, чем атом углерода, поэтому пара электронов связи уходит с заместителем, уходящая группа (X^-) называется *нуклеофугом*. При таком разрыве связи промежуточной частицей является *карбокатион* — положительно заряженная электронодефицитная частица, которая может быть атакована нуклеофильным реагентом. Механизм такой реакции по типу реагента называется *нуклеофильным* (*N*).

Нуклеофильные реагенты — это ионы или молекулы, имеющие пару электронов на внешнем электронном уровне: отрицательно заряженные ионы (H^-, Cl^-, OH^-, OR^- и др.) и нейтральные молекулы с неподеленной парой (парами) электронов на внешнем уровне ($H_2\ddot{\underset{..}{O}}$, $R\ddot{\underset{..}{O}}H$, $\ddot{N}H_3$, $R{-}\ddot{N}H_2$ и др.). К нуклеофильным реагентам относятся все основания Льюиса.

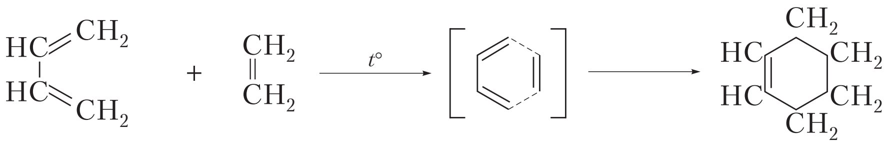
В схеме (5.2) заместитель Y менее электроотрицательный, чем атом углерода, поэтому пара электронов связи остается с атомом углерода; уходящая группа ($\overset{\oplus}{Y}$) называется *электрофугом*. При таком разрыве связи промежуточной частицей является *карбоанион* — отрицательно заряженная электроноизбыточная частица, которая может быть атакована электрофильным реагентом. Механизм такой реакции по типу реагента называется *электрофильным* (*E*).

Электрофильные реагенты — частицы с вакантными орбиталями ($\overset{\oplus}{H}$, $\overset{\oplus}{Br}$, $\overset{\oplus}{N}O_2$ и др.) или молекулы с дефицитом электронной плотности. К электрофильным реагентам относятся все кислоты Льюиса.

Ионные реакции протекают преимущественно в растворах полярных растворителей. Они катализируются кислотами или основаниями и не чувствительны к действию ингибиторов радикальных процессов; в кинетическом плане являются моно- или бимолекулярными реакциями.

Промежуточные частицы: свободный радикал, карбокатион и карбоанион — имеют плоскостное пространственное строение, так как атом углерода, образующий химическую связь, которая разрывается, переходит в sp^2-гибридное состояние. На p_z-АО свободный радикал имеет один электрон, карбоанион — два электрона, у карбокатиона она вакантная:

Согласованные, или ***синхронные***, ***реакции*** отличаются от описанных выше тем, что разрыв старых связей и образование новых происходят одновременно без участия радикальных или ионных частиц. Примером может служить реакция диенового синтеза (общий метод получения различных циклических соединений):



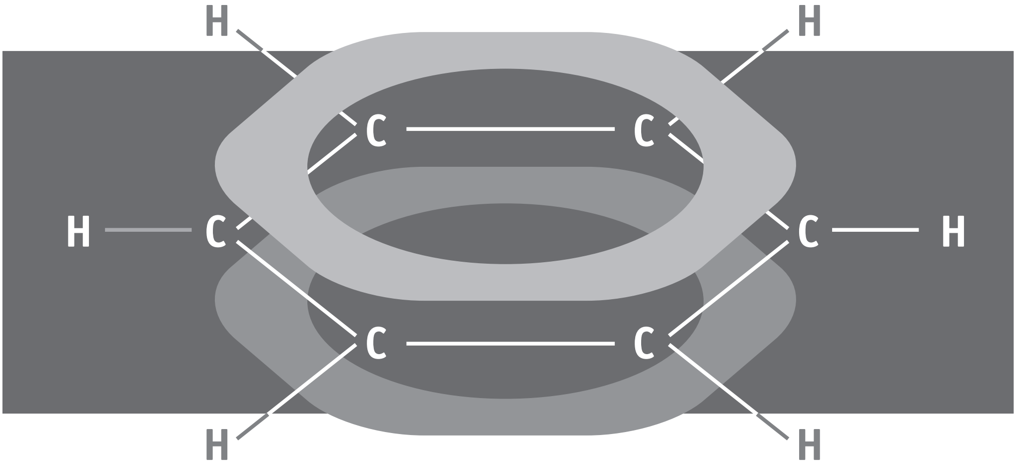
бутадиен-1,3 этен циклогексен

По числу частиц, принимающих участие в стадии, лимитирующей скорость суммарного процесса, различают моно- и бимолекулярные реакции.

Если объединить рассмотренные классификации, то всё многообразие органических реакций можно свести к следующим вариантам:

- A_R и S_R —реакции радикального присоединения и замещения;
- A_E и S_E — реакции электрофильного присоединения и замещения;
- A_N и S_N — реакции нуклеофильного присоединения и замещения;
- *E* — реакции элиминирования, протекающие преимущественно по гетеролитическому или синхронному механизму.

Раздел II



БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ УГЛЕВОДОРОДОВ И ИХ МОНОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

ГЛАВА 6. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛИФАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ. РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ, ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ И ЗАМЕЩЕНИЯ

6.1. Классификация углеводородов

Углеводороды — простейшие по составу органические соединения, молекулы которых содержат только атомы углерода и водорода. По строению их классифицируют на ациклические углеводороды, содержащие незамкнутую цепь атомов углерода, и циклические, содержащие замкнутую цепь атомов углерода.

Ациклические углеводороды подразделяют на насыщенные (алканы) и ненасыщенные (алкены, алкины, алкадиены).

Алканы — насыщенные углеводороды линейного или разветвленного строения. Общая формула алканов C_nH_{2n+2} (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Насыщенные углеводороды алифатического ряда

Структурная формула	Название	Структурная формула	Название
CH_4	Метан	$CH_3{-}(CH_2)_8{-}CH_3$	Декан
$CH_3{-}CH_3$	Этан	$CH_3{-}(CH_2)_9{-}CH_3$	Ундекан
$CH_3{-}CH_2{-}CH_3$	Пропан	$CH_3{-}(CH_2)_{10}{-}CH_3$	Додекан
$CH_3{-}(CH_2)_2{-}CH_3$	Бутан	$CH_3{-}(CH_2)_{11}{-}CH_3$	Тридекан
$CH_3{-}(CH_2)_3{-}CH_3$	Пентан	$CH_3{-}(CH_2)_{18}{-}CH_3$	Эйкозан
$CH_3{-}(CH_2)_4{-}CH_3$	Гексан	$CH_3{-}(CH_2)_{19}{-}CH_3$	Генэйкозан
$CH_3{-}(CH_2)_5{-}CH_3$	Гептан	$CH_3{-}(CH_2)_{20}{-}CH_3$	Докозан
$CH_3{-}(CH_2)_6{-}CH_3$	Октан	$CH_3{-}(CH_2)_{21}{-}CH_3$	Трикозан
$CH_3{-}(CH_2)_7{-}CH_3$	Нонан	$CH_3{-}(CH_2)_{28}{-}CH_3$	Триаконтан

Алкены — ненасыщенные углеводороды с общей формулой C_nH_{2n}, *алкины* — ненасыщенные углеводороды с общей формулой C_nH_{2n-2} (табл. 6.2).

Таблица 6.2

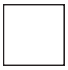
Ненасыщенные углеводороды алифатического ряда

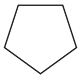
Структурная формула	Название
Алкены	
$CH_2=CH_2$	Этен
$CH_2=CH-CH_3$	Пропен
$CH_2=CH-CH_2-CH_3$	Бутен-1
$CH_3-CH=CH-CH_3$	Бутен-2
$CH_2=C-CH_3$ | CH_3	2-Метилпропен
$CH_2=CH-(CH_2)_2-CH_3$	Пентен-1
$CH_3-CH=CH-CH_2-CH_3$	Пентен-2
Алкадиены	
$CH_2=C=CH_2$	Аллен
$CH_2=CH-CH=CH_2$	Бутадиен-1,3
$CH_2=C-CH=CH_2$ | CH_3	2-Метилбутадиен-1,3
Алкины	
$HC\equiv CH$	Этин
$HC\equiv C-CH_3$	Пропин
$HC\equiv C-CH_2-CH_3$	Бутин-1
$CH_3-C\equiv C-CH_3$	Бутин–2

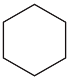
Циклические углеводороды подразделяют на алициклические и ароматические.

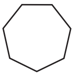
Алициклические углеводороды классифицируют на насыщенные (циклоалканы) и ненасыщенные (циклоалкены); циклоалканы в зависимости от размера цикла подразделяются на малые (C_3–C_4), обычные (C_5–C_7), средние (C_8–C_{11}) и высшие циклы (C_{12} и более). Например:

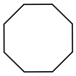
циклопропан

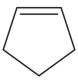

циклобутан


циклопентан

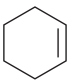

циклогексан


циклогептан


циклооктан

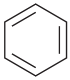

циклопентен

циклопентадиен-1,3

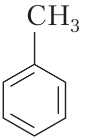

циклогексен

К *ароматическим углеводородам* относятся углеводороды бензольного ряда (бензол и его гомологи) и полициклические конденсированные ароматические системы.

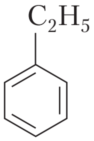
Примеры ароматических углеводородов бензольного ряда:



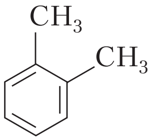
бензол



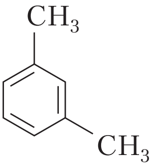
толуол



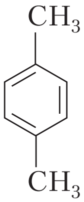
этилбензол



1,2-диметилбензол (*о*-ксилол)

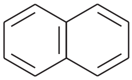


1,3-диметилбензол (*м*-ксилол)

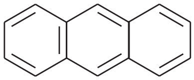


1,4-диметилбензол (*п*-ксилол)

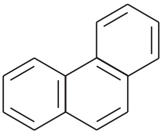
Полициклические конденсированные ароматические углеводороды:



нафталин



антрацен



фенантрен

6.2. Реакционная способность алканов и циклоалканов. Реакции радикального замещения

В молекулах алканов и циклоалканов присутствуют неполярные σ-связи С–С и практически неполярные σ-связи С–Н (дипольный момент этих связей $\mu = 0$). Для алканов более характерны гомолитические радикальные реакции:

- радикальное замещение атома водорода (S_R-реакции);
- расщепление связей С–С (реакции деструкции, или крекинга).

Общий механизм реакций радикального замещения. Реакции S_R цепные и региоселективные, т.е. избирательны к месту замещения. Первоначально заме-

щается атом водорода у третичного, затем у вторичного и, в последнюю очередь, у первичного атома углерода, что обусловлено меньшей энергией связи С–Н у третичного атома углерода и большей стабильностью третичного радикала.

Реакция радикального замещения состоит из трех стадий:

- инициирование (зарождение) цепи;
- рост (развитие) цепи;
- обрыв цепи.

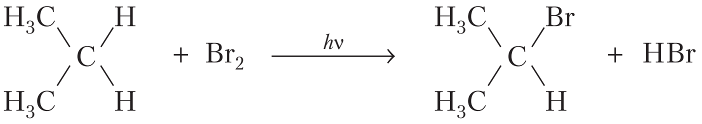
Инициирование осуществляется при нагревании, ультрафиолетовом облучении или под воздействием инициаторов (например, $Pb(C_2H_5)_4$ — тетраэтилсвинца). На этой стадии происходит образование свободных радикалов в результате гомолитического расщепления химической связи в молекуле.

Стадия роста цепи характеризуется увеличением числа свободных радикалов за счет вовлечения в процесс субстрата.

Обрыв цепи — это уменьшение числа свободных радикалов за счет их взаимодействия между собой или с ингибитором.

Примером реакции S_R может служить реакция галогенирования алканов и циклоалканов (обычные циклы).

Схема S_R-реакции монобромирования пропана:



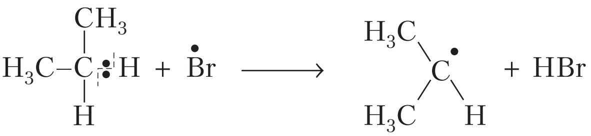
пропан 2-бромпропан

Механизм реакции свободнорадикального замещения (S_R):

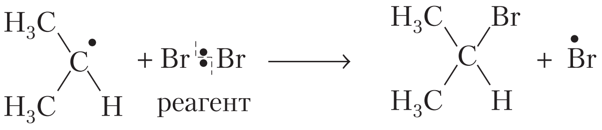
1-я стадия — инициирование цепи:

$$Br_2 \xrightarrow{h\nu} 2\dot{Br}$$

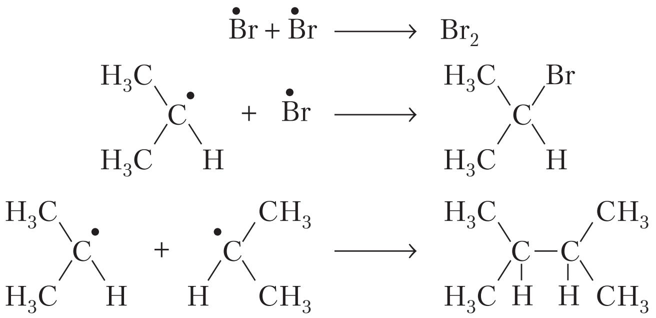
2-я стадия — рост цепи:



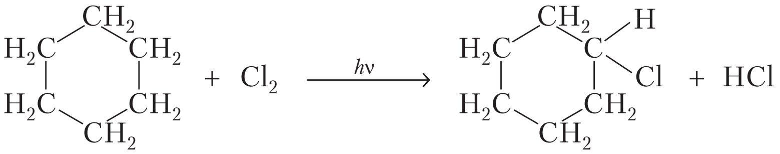
субстрат



3-я стадия — обрыв цепи:

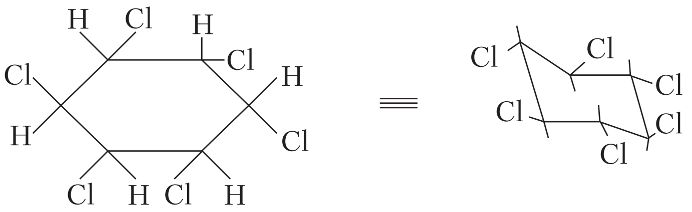


Аналогично протекают реакции галогенирования циклоалканов:



циклогексан монохлорциклогексан

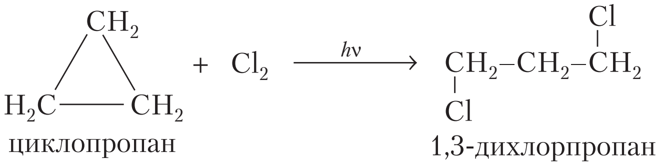
При длительном галогенировании можно получить смесь конформеров гексахлорциклогексана (см. п. 3.2.2), отличающихся взаимным расположением атомов хлора в цикле:



гексахлорциклогексан конформер *C*

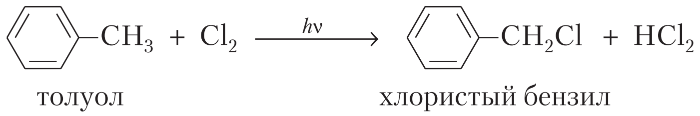
Гексахлорциклогексан относится к пестицидам (группа инсектициды), которые применяются в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур — насекомыми.

Малые циклы (циклопропан, циклобутан) неустойчивы из-за высокого углового напряжения (см. п. 3.2.1) и при галоидировании происходит гомолитический разрыв σ-связи между атомами углерода, т.е. свободнорадикальная реакция A_R:



циклопропан 1,3-дихлорпропан

S_R-реакции у *гомологов бензола* протекают на свету:



При этом происходит замещение атома водорода алифатического бокового радикала.

6.3. Реакционная способность алкенов и алкадиенов. Реакции электрофильного присоединения

Ненасыщенные углеводороды содержат π-связи — менее прочные, чем σ-связи, легко поляризуются и разрываются, поэтому они являются реакционным нуклеофильным центром, по которому у алкенов и алкадиенов протекают реакции присоединения (*A*).

Нуклеофильный центр может быть атакован электрофильной частицей ($E^{\oplus}$), поэтому для алкенов и алкадиенов более характерными являются реакции A_E (электрофильное присоединение).

6.3.1. Механизм реакций электрофильного присоединения

К реакциям электрофильного присоединения относят реакции присоединения, в которых в скоростьлимитирующей стадии принимают участие электрофильные частицы. A_E-реакции протекают в три стадии:

1-я стадия — образование ***π-комплекса*** — нестабильного аддукта, в результате электростатического притяжения положительно заряженного электрофила к π-связи (стадия протекает быстро и не влияет на скорость реакции, поэтому часто ее особо не выделяют);

2-я стадия — образование ***σ-комплекса*** — промежуточной частицы (карбокатиона), в которой π-связи нет. Эта стадия является скоростьлимитирующей;

3-я стадия — нуклеофильная атака. Данная стадия протекает быстро как результат взаимодействия карбокатиона и нуклеофила (аниона), заканчивается образованием конечного продукта.

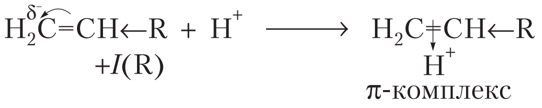
6.3.2. Гидрогалогенирование. Правило Марковникова

Гидрогалогенирование — это реакция присоединения галогеноводорода по кратной связи. Реакционная способность галогеноводородов в реакциях гидрогалогенирования возрастает с увеличением силы кислоты:

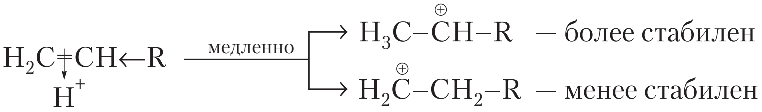
$$HF < HCl < HBr < HI$$

Механизм реакции электрофильного присоединения (A_E) рассмотрим на примере гидробромирования, которое осуществляют чаще всего. Реакция протекает в водном растворе, что способствует генерации нуклеофила:

1-я стадия:

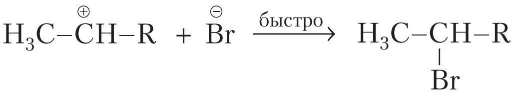


2-я стадия:



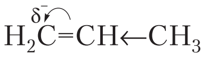
Возможно образование двух карбокатионов, но в дальнейшем ходе реакции участвует более стабильный.

3-я стадия:



Направление реакции гидрогалогенирования несимметричных ненасыщенных соединений определяется по ***правилу Марковникова***, которое в современной трактовке формулируется следующим образом: при ионном присоединении галогеноводородов к несимметричным алкенам реакция протекает в направлении образования более устойчивого карбокатиона (динамический фактор).

Направление присоединения протона к молекуле несимметричного ненасыщенного соединения определяется и статическим фактором реакционной способности



За счет +*I*-эффекта CH_3-группы π-связь оказывается поляризованной так, что эффективный отрицательный заряд (δ^-) концентрируется на крайнем атоме углерода (более гидрогенизированном), куда и направляется протон.

Динамический фактор реакционной способности определяет направление присоединения протона в сторону образования более устойчивой промежуточной частицы (карбокатиона). Из двух возможных карбокатионов

$$H_3C{-}\overset{\oplus}{C}H{-}CH_3 \quad и \quad H_2\overset{\oplus}{C}{-}CH_2{-}CH_3$$

более устойчивым является первый, так как его заряд делокализован за счет +*I*-эффекта двух метильных групп.

Таким образом, оба фактора (статический и динамический) в данном случае действуют согласованно.

Правило Марковникова применимо и в случае реакций присоединения к алкадиенам и алкинам.

6.3.3. Гидратация

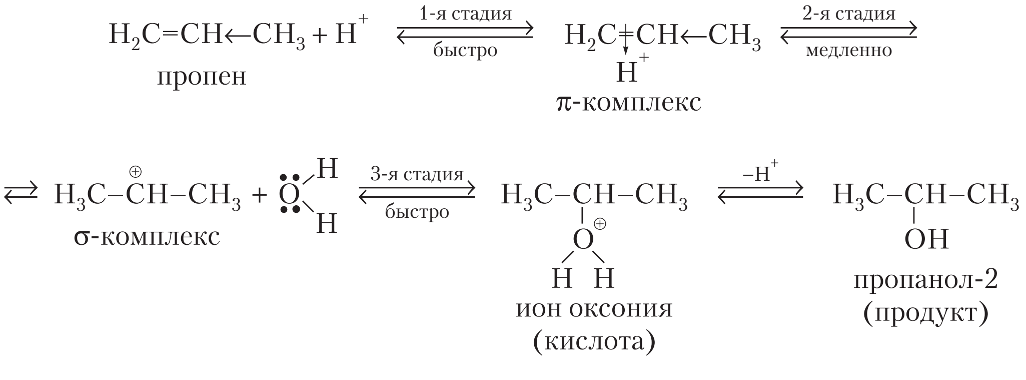
Гидратация — это реакция присоединения воды по кратной связи. Гидратация алкенов протекает по типу электрофильного присоединения по правилу Марковникова в присутствии каталитических количеств сильных неорганических кислот (серной, азотной и др.). Без кислотного катализатора реакция невозможна. Это связано с тем, что вода является слабым электролитом и ее молекула выступает в качестве нуклеофила.

Схема реакции гидратации пропена:

$$\underset{\text{пропен}}{H_2C{=}CH{-}CH_3} + HOH \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{пропанол-2}}{H_3C{-}\underset{OH}{\underset{|}{C}H}{-}CH_3}$$

Механизм реакции A_E:

$$H_2SO_4 \rightarrow 2H^+ + SO_4^{2-}$$

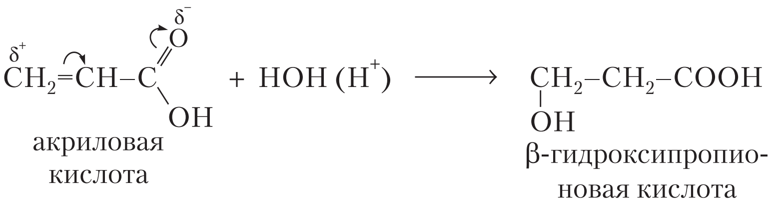


Реакции гидратации имеют ряд биологических аналогов, в организме они катализируются ферментами: гидратазами, фумаразами, аконитазами, аспартазами, например:

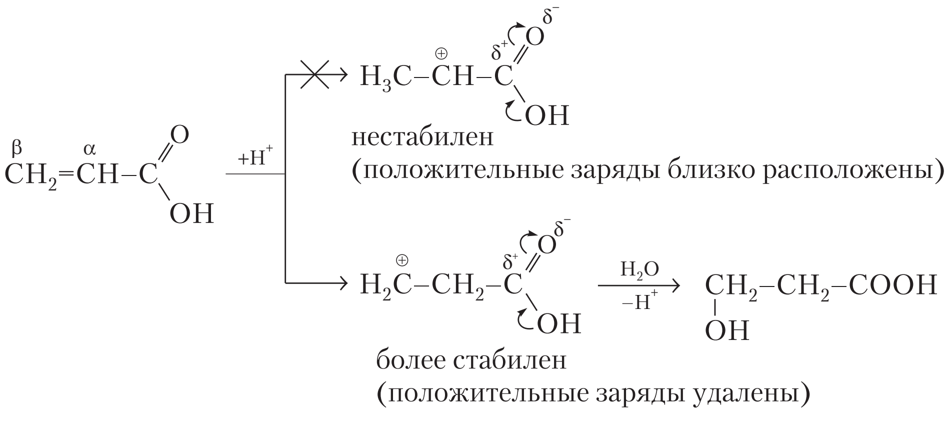
$$HOOC{-}CH{=}CH{-}COOH + HOH\,(H^+) \xrightleftharpoons{\text{фумараза}} HOOC{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}{-}CH_2{-}COOH$$

фумаровая кислота — яблочная кислота

Отклонение от правила Марковникова. При присоединении реагентов типа HX к алкенам с электроноакцепторными группами (–COOH, –C≡N, $-NO_2$) нуклеофил всегда оказывается у β-углеродного атома, т.е. в этом случае не выполняется правило Марковникова (см. п. 6.3.2). Правилу Марковникова не подчиняется гидратация α,β-непредельных карбоновых кислот, например акриловой (пропеновой) кислоты:



Это можно объяснить дестабилизацией карбокатиона с положительным зарядом на α-углеродном атоме за счет электроноакцепторного влияния заместителей (–COOH, –C≡N и др.):



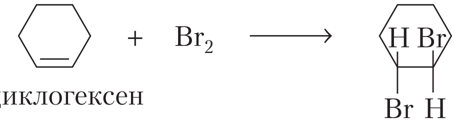
Гидратация α, β-ненасыщенных кислот, приводящая к образованию β-гидроксикарбоновых кислот (см. п. 10.2.3), имеет место *in vivo* в процессе β-окисления высших жирных кислот.

6.3.4. Галогенирование

Галогенирование — это реакция присоединения галогенов по кратной связи. Протекает по механизму электрофильного присоединения через образование галогенониевого иона. Циклический галогенониевый ион более стабилен, чем соответствующий карбокатион, в связи с тем что все его атомы имеют завершенную внешнюю электронную оболочку.

Нуклеофильный ион галогена присоединяется к галогенониевому иону с противоположной стороны, что приводит к образованию *транс*-изомеров и *стереоселективности* протекания реакции.

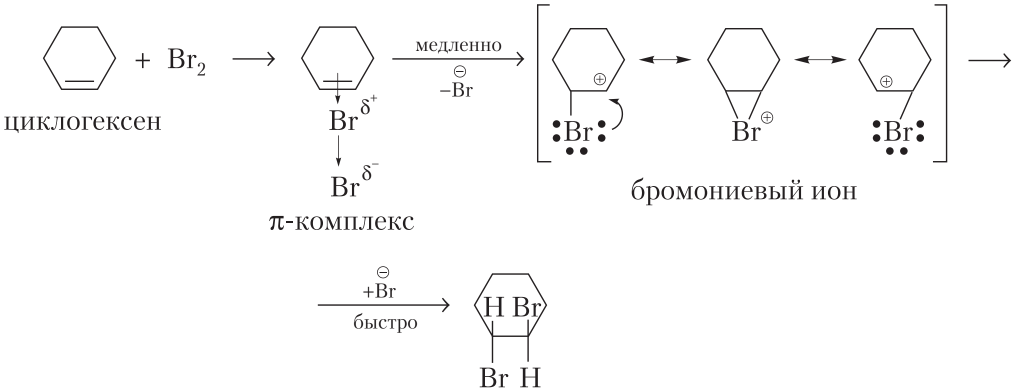
Схема реакции бромирования циклогексена:



циклогексен

транс-1,2-дибромциклогексан

Механизм реакции A_E:



транс-1,2-дибромциклогексан

Реакция бромирования алкенов, сопровождающаяся обесцвечиванием раствора брома, является *качественной пробой на наличие кратных связей* и используется для идентификации непредельных соединений.

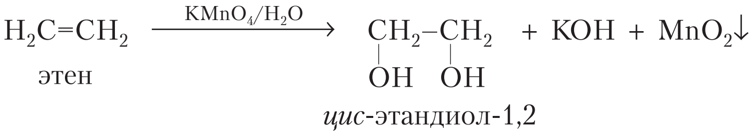
6.3.5. Гидрирование

Гидрирование — это реакция присоединения водорода по кратной связи. Гидрирование проводится в присутствии катализаторов (металлы — Pt, Pd, Ni):

$$\underset{\text{алкен}}{H_2C{=}CH{-}R} \xrightarrow{+\,H_2\,(Pt)} \underset{\text{алкан}}{H_3C{-}CH_2{-}R}$$

6.3.6. Окисление

Окисление алкенов в мягких условиях под действием холодного нейтрального (pH 7–8) раствора перманганата калия приводит к обесцвечиванию раствора перманганата калия и выпадению бурого осадка оксида марганца (IV). Эта реакция называется *реакцией Вагнера* или реакцией *гидроксилирования*; используется как качественная проба на двойную связь:



Реакция является стереоспецифичной и приводит к образованию *цис*-продуктов: 1,2-диолов (вицинальных двухатомных спиртов, которые содержат гидроксильные группы у соседних атомов углерода).

6.3.7. Особенности реакций присоединения к сопряженным алкадиенам

Алкадиены — это углеводороды, содержащие две двойные связи (см. табл. 6.2). В зависимости от взаимного расположения двойных связей они подразделяются на диены:

- с кумулированными двойными связями

$$C{=}C{=}C$$

- сопряженными двойными связями (см. п. 2.3.1)

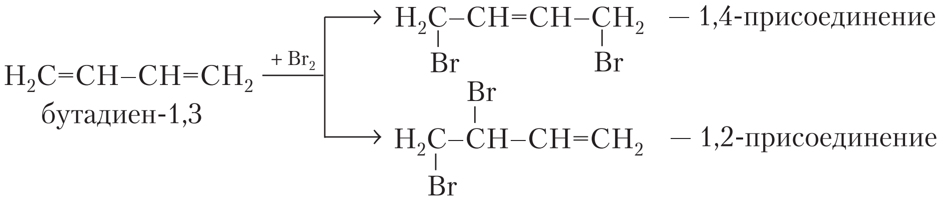
$$C{=}C{-}C{=}C$$

- изолированными двойными связями:

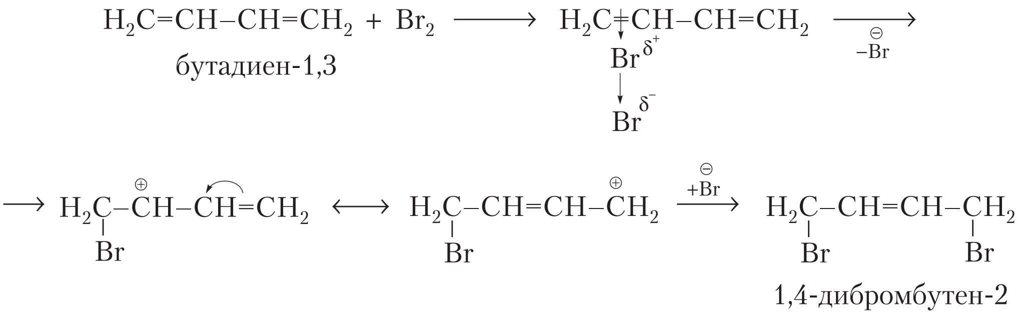
$$C{=}C{-}C{-}C{=}C$$

Химические свойства диенов зависят от взаимного расположения двойных связей: реакционная способность диенов с изолированными двойными связями аналогична реакционной способности простых алкенов; сопряженные диены отличаются от алкенов тем, что они более термодинамически устойчивы и более реакционноспособны, вступают в реакции 1,4-присоединения.

В случае сопряженных диенов (например, бутадиена-1,3) реагент может присоединяться не только к соседним атомам углерода (1,2-присоединение), но и по концам сопряженной системы (1,4-присоединение):



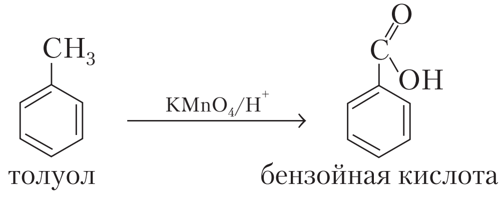
Реализация преимущественно 1,4-присоединения связана с тем, что в результате присоединения электрофила образуется более устойчивый промежуточный карбокатион аллильного типа, который стабилизируется за счет сопряжения:



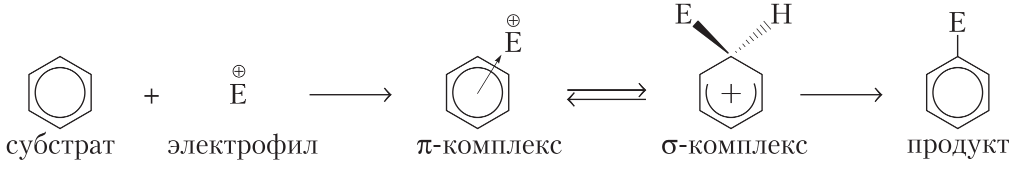
6.4. Реакционная способность ароматических углеводородов. Реакции электрофильного замещения

6.4.1. Бензол и его гомологи

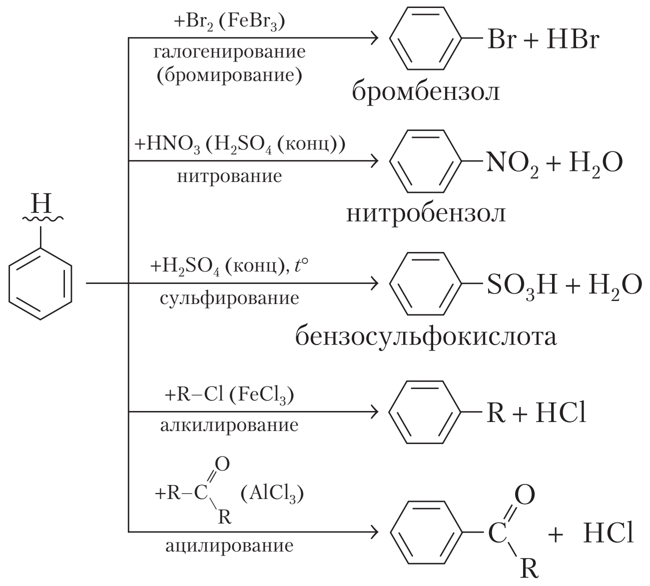
Ароматические углеводороды — это бензол и его гомологи. Они обладают комплексом специфических физических и химических свойств, называемых ароматическими свойствами и ароматичностью (см. п. 2.3.2). Реакции ароматических углеводородов, которые сопровождаются потерей ароматичности (реакции присоединения и окисления), протекают в жестких условиях. В мягких условиях при температуре 25 °С бензол не окисляется, а его монозамещенные гомологи подвергаются окислению по боковой цепи:



Для бензола и его гомологов характерны реакции электрофильного замещения (S_E), не приводящие к нарушению ароматической системы. Механизм S_E-реакций можно представить в виде следующей схемы:



Циклическая π-электронная система бензола расположена перпендикулярно к плоскости σ-скелета, образует область повышенной электронной плотности над и под плоскостью σ-скелета и является нуклеофильным (основным) реакционным центром, который может быть атакован электрофилом — электрофильной частицей ($\overset{\oplus}{E}$). Основные реакции замещения атома водорода в бензольном кольце



Механизм реакции электрофильного замещения (S_E) трехстадийный:

1-я стадия — образование π-комплекса;

2-я стадия — образование σ-комплекса (аренониевого иона);

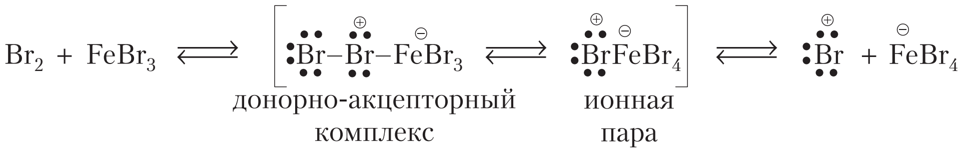
3-я стадия — стабилизация σ-комплекса за счет выброса протона.

Предварительная стадия всех этих реакций — *образование электрофильной частицы* из молекулярного реагента.

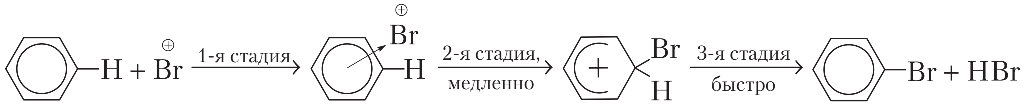
6.4.2. Галогенирование бензола

Галогенирование бензола — реакция замещения атома водорода в бензольном кольце на атом галогена, протекает в присутствии катализатора — бромида железа (III).

Схема образования электрофильного реагента:



Механизм бромирования (S_E):



π-комплекс σ-комплекс

Образовавшийся электрофил вначале атакует всю ароматическую систему, что приводит к образованию короткоживущего нестойкого π-комплекса. Затем электрофил смещает пару электронов из сопряженной системы бензольного кольца к одному из атомов углерода, который переходит в sp^3-гибридизованное состояние, образуется σ-комплекс или карбокатион. Это самая медленная стадия реакции, приводящая к потере ароматичности. Образовавшийся σ-комплекс является кислотой, однако последующее отщепление протона приводит к возврату двух электронов в сопряжение и восстановлению π-ароматического секстета, а также регенерации катализатора:

$$[FeCl_4]^- + H^+ \rightarrow HCl + FeCl_3$$

Вступающий в бензольное кольцо атом галогена незначительно дезактивирует его, поэтому в этих условиях могут протекать реакции полигалогенирования с образованием ди- и тригалогенопроизводных бензола.

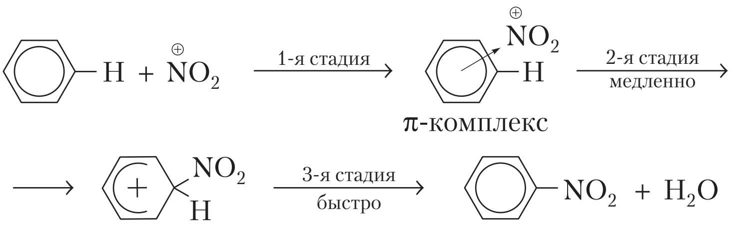
6.4.3. Нитрование бензола

Нитрование бензола — реакция замещения атома водорода в бензольном кольце нитрогруппой с образованием нитробензола. Нитрование проводят под действием нитрующей смеси (смесь концентрированных азотной и серной кислот) при 45–50 °C. Серная кислота необходима для увеличения выхода электрофильной частицы — катиона нитрония:

$$HO{-}NO_2 + H_2SO_4 \rightleftarrows \left[\begin{matrix} H \\ \;\;\overset{\oplus}{O}{-}NO_2 \\ H \end{matrix} + H\overset{\ominus}{S}O_4 \right] \rightleftarrows H_2O + H\overset{\ominus}{S}O_4 + \overset{\oplus}{N}O_2$$

катион нитрония

Нитрование протекает по S_E-механизму; скоростьопределяющей стадией является образование σ-комплекса:



π-комплекс

σ-комплекс нитробензол

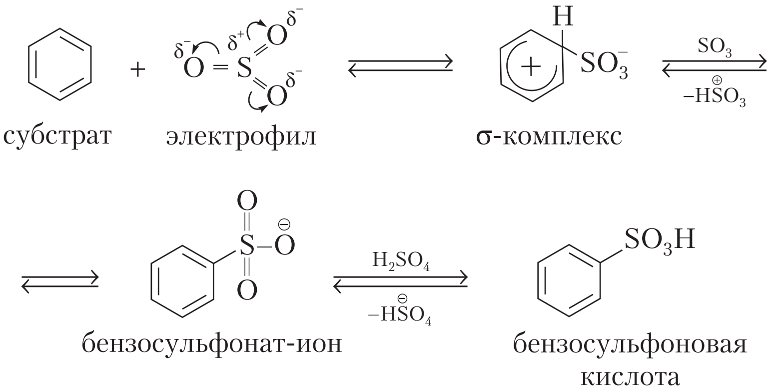
6.4.4. Сульфирование бензола

Сульфирование бензола — реакция замещения атома водорода в бензольном кольце на сульфогруппу с образованием бензолсульфоновых кислот. Реакция протекает по механизму S_E с участием электрофильной частицы — катиона сульфония либо нейтральной молекулы серного ангидрида (SO_3):

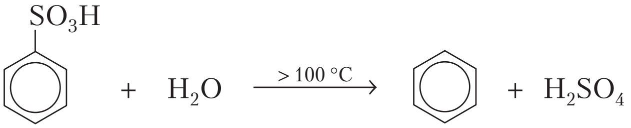
$$HO{-}SO_3H + H_2SO_4 \rightleftarrows \left[\begin{matrix}H\\ \ \ \overset{\oplus}{O}{-}SO_3H\\ H\end{matrix} + \overset{\ominus}{HSO_4}\right] \rightleftarrows$$

$$\rightleftarrows H_2O + \overset{\ominus}{HSO_4} + \overset{\oplus}{SO_3H} \rightleftarrows \overset{\oplus}{H_3O} + SO_3 + \overset{\ominus}{HSO_4}$$

катион сульфония



Сульфирование, в отличие от других реакций S_E, является обратимой реакцией. Обратная реакция называется *десульфированием*, ее скорость увеличивается при снижении концентрации сульфирующего агента. Десульфирование проводят также при обработке бензолсульфоновой кислоты перегретым водяным паром:



Сульфогруппа в бензольном кольце может легко замещаться другими функциональными группами, поэтому сульфоновые кислоты являются исходными веществами для синтеза многих классов ароматических соединений (фенолов, ариламинов, карбоновых кислот и др.).

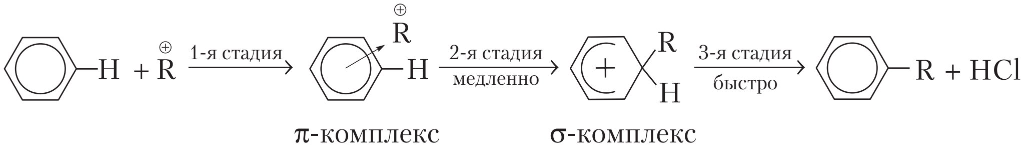
6.4.5. Алкилирование по Фриделю — Крафтсу

Алкилирование бензола — реакция замещения атома водорода в бензольном кольце на алкильную группу в присутствии кислот Льюиса, которые впервые были использованы в качестве катализатора Ш. Фриделем и Дж. Крафтсом. Применяется для получения гомологов бензола. Реакция алкилирования алкилгалогенидами протекает по механизму электрофильного замешения после образования электрофильной частицы с участием катализатора (безводного хлорида металла), например хлорида железа (III):

$$R{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}{:} + FeCl_3 \rightleftharpoons \left[R{-}\overset{\oplus}{\ddot{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}}{-}\overset{\ominus}{FeCl_3} \rightleftharpoons \overset{\oplus\,\ominus}{RFeCl_4}\right] \rightleftharpoons \overset{\oplus}{R} + \overset{\ominus}{FeCl_4}$$

донорно-акцепторный комплекс; ионная пара; карбокатион

Механизм алкилирования (S_E):

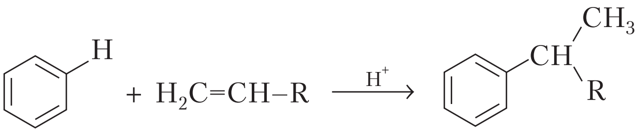


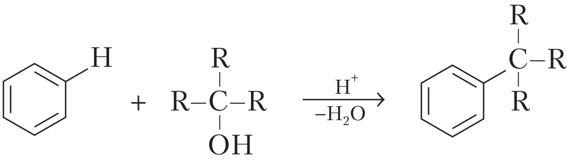
Регенерация катализатора:

$$[FeCl_4]^- + H^+ \rightarrow HCl + FeCl_3$$

Вступающий в кольцо алкил умеренно активирует его за счет +*I*-эффекта, поскольку является электронодонорным заместителем, поэтому может протекать реакция полиалкилирования с образованием диалкилпроизводных бензола.

В реакциях алкилирования помимо алкилгалогенидов могут быть использованы и другие алкилирующие агенты, например алкены и спирты (в кислой среде):

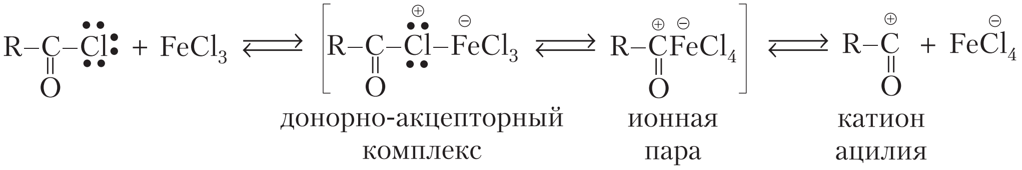




Реакции алкилирования ароматических субстратов имеют биологические аналоги и осуществляются в живых организмах, например при синтезе некоторых жирорастворимых витаминов и коферментов.

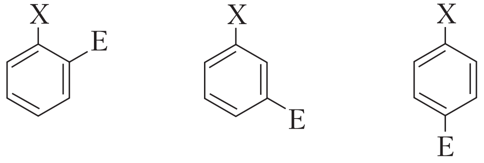
6.4.6. Ацилирование по Фриделю — Крафтсу

Ацилирование бензола — реакция замещения атома водорода в бензольном кольце на ацильную группу, протекает в присутствии катализаторов Фриделя — Крафтса (кислот Льюиса). Используется для получения ароматических кетонов. Реакция ацилирования протекает по S_E-механизму с участием в качестве электрофильной частицы катиона ацилия:



6.4.7. Ориентирующее действие заместителей в бензольном кольце

В том случае если в реакцию S_E вступает бензол, то место ориентации электрофила значения не имеет, так как электронная плотность в бензольном кольце распределена равномерно. Однако если в реакции замещения вступают гомологи бензола либо монозамещенные производные бензола, когда симметрия π-электронного облака нарушена, электрофил ($\overset{\oplus}{E}$) может быть ориентирован в *орто*-, *мета*- или *пара*-положение к заместителю X:



орто- *мета*- *пара*-

Фактором, определяющим направление реакции электрофильного замещения в бензольное кольцо, обычно является мезомерный эффект. Если мезомерный эффект отсутствует, то ориентация в бензольное кольцо зависит от знака *I*-эффекта. По характеру ориентации электрофильной частицы все заместители в бензольном кольце подразделяют на две группы:

Заместители I рода — *орто*-, *пара*-ориентанты, которые направляют электрофил в *орто*- и *пара*-положение бензольного кольца. Их классифицируют:

❐ на активирующие *орто*-, *пара*-ориентанты — электронодоноры, проявляющие +*M*- и –*I*-эффекты, при этом $+M > -I$, либо +*I*-эффект (ориентанты даны в порядке убывающей ориентирующей способности; R — алкил):

$$-\overset{\ominus}{\text{O}},\ -NR_2,\ -NHR,\ -NH_2,\ -OH,\ -OCH_3,\ -NH\overset{\overset{\text{O}}{\|}}{\text{C}}-CH_3,\ -O\overset{\overset{\text{O}}{\|}}{\text{C}}-CH_3,\ -CH_3$$

и другие алкилы (Alk);

❒ дезактивирующие *орто*-, *пара*-ориентанты — галогены, у которых *I*-эффект больше +*M*-эффекта, являющиеся электроноакцепторами:

$$-F, \quad -Cl, \quad -Br, \quad -I$$

Орто-, *пара*-ориентанты за счет положительного мезомерного эффекта в большей степени стабилизируют σ-комплексы, которые образуются после присоединения электрофильной частицы в *орто*- и *пара*-положение.

Заместители II рода — *мета*-ориентанты — это электроноакцепторы, которые направляют электрофил в *мета*-положение бензольного кольца. Они уменьшают реакционную способность бензола в реакциях S_E, поэтому являются дезактивирующими *мета*-ориентантами. В порядке убывающей ориентирующей способности заместители II рода можно расположить в следующий ряд:

$$-NO_2,\ \ -CN,\ \ -SO_3H,\ \ -C(=O)H,\ \ -C(=O)R,\ \ -C(=O)OH,\ \ -C(=O)OR,\ \ -C(=O)NH_2$$

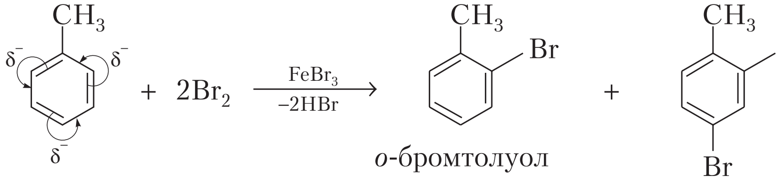
Мета-ориентанты за счет отрицательного мезомерного эффекта в меньшей степени дестабилизируют σ-комплексы, которые образуются после присоединения электрофильной частицы в *мета*-положение.

Таким образом, можно сформулировать следующие правила, которым подчиняются реакции S_E в ряду бензола:

❒ место вступления электрофильного заместителя определяется (в основном) характером уже присутствующих (одного или нескольких) заместителей;

❒ активирующие заместители I рода облегчают (ускоряют) вступление электрофильного заместителя, дезактивирующие заместители II рода — затрудняют (замедляют).

Активирующие ориентанты увеличивают реакционную способность цикла в реакциях S_E, дезактивирующие — уменьшают ее по сравнению с бензолом. Например, в реакции бромирования толуола:



о-бромтолуол

п-бромтолуол

В реакциях S_E толуол более реакционноспособен, чем бензол, так как CH_3-группа обладает +*I*-эффектом и увеличивает электронную плотность в бензольном ядре. Наибольшее увеличение электронной плотности происходит в *орто*- и *пара*-положениях. Именно в этих положениях и произойдет замещение атомов водорода на электрофил, что приведет к образованию смеси *о*- и *п*-бромтолуола.

ГЛАВА 7. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ, СПИРТОВ, ФЕНОЛОВ, ТИОЛОВ, АМИНОВ. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ И ЭЛИМИНИРОВАНИЯ

7.1. Реакционная способность галогенопроизводных углеводородов

7.1.1. Классификация галогенопроизводных углеводородов

Галогенопроизводными углеводородов называют соединения, в которых один или несколько атомов водорода замещены атомами галогена (фтора, хлора, брома, йода). Общая формула галогенопроизводных углеводородов R–Hal.

Галогенопроизводные углеводородов классифицируют:

- в зависимости от типа атомов углерода, связанного с галогеном, на первичные, вторичные и третичные;
- по количеству атомов галогена в молекуле различают моно-, ди- и полигалогенопроизводные;
- по характеру углеводородного радикала на алифатические, алициклические, ароматические.

Например:

- моногалогенопроизводные

первичные:

$H_3C{-}I$
иодметан

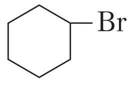
$H_3C{-}CH_2{-}Br$
бромэтан

бензилхлорид

$H_2C{=}HC{-}CH_2{-}Cl$
аллилхлорид

вторичные:

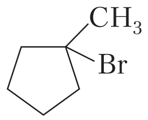
$H_3C{-}CH(Cl){-}CH_3$
2-хлорпропан



бромциклогексан

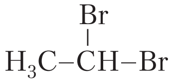
третичные:

$H_3C{-}C(CH_3)(Cl){-}CH_3$
2-метил-2-хлорпропан

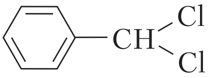


1-бром-1-метилциклопентан

❐ дигалогенопроизводные

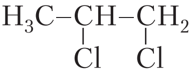


1,1-дибромэтан

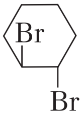


бензилидендихлорид

геминальные



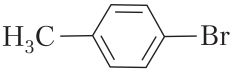
1,2-дихлорпропан



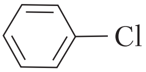
транс-1,2-дибромциклогексан

вицинальные

❐ ароматические галогенопроизводные



4-бромтолуол

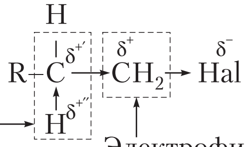


хлорбензол

7.1.2. Реакционные центры галогенопроизводных

Галогенопроизводные углеводородов являются одними из наиболее реакционноспособных органических соединений. В молекулах алифатических и алициклических галогенопроизводных имеется два реакционных центра.

За счет большой электроотрицательности атомов галогенов на α-углеродном атоме алифатических галогенопроизводных формируется электрофильный реакционный центр, по которому протекают реакции нуклеофильного замещения (S_N). Смещение электронной плотности от соседнего атома углерода способствует поляризации C–H связи и формированию слабого β-C–H-кислотного центра:



7.1.3. Реакции электрофильного центра. Общие закономерности реакций нуклеофильного замещения

По электрофильному центру галогенопроизводных протекают реакции нуклеофильного замещения (S_N):

$$R{-}\overset{\delta^+}{C}H_2{\rightarrow}\overset{\delta^-}{Hal} + \underset{\text{нуклеофил}}{\overset{\ominus}{Nu}} \longrightarrow R{-}CH_2{-}Nu + \overset{\ominus}{Hal}$$

Реакционная способность соединений в реакциях S_N определяется рядом факторов:

1. *Величина эффективного положительного заряда* (δ^+) *на атоме углерода*: чем выше эффективный положительный заряд на атоме углерода, тем выше реакционная способность соединения в реакциях S_N. Электронодоноры, связанные с электрофильным центром, понижают его реакционную способность, электроноакцепторы — повышают.

2. *Пространственные эффекты заместителей при электрофильном центре*: объемные заместители создают пространственные препятствия для атаки нуклеофила.

3. *Нуклеофильность атакующего реагента*. Нуклеофильность — это сродство реагента к атому углерода, имеющему избыточный положительный заряд. Нуклеофильность изменяется так же, как и основность, однако количественной зависимости между нуклеофильностью и основностью нет. Среди молекулярных нуклеофильных реагентов наиболее сильными являются сильные основания. Нуклеофильность (основность) реагентов уменьшается в ряду

$$R{-}\ddot{N}H_2 > Ar{-}\ddot{N}H_2 > R{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}H > Ar{-}\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}H$$

Нуклеофильные свойства ионов проявляются сильнее, чем у сопряженных кислот (нейтральных молекул):

$$H\overset{\ominus}{O} > H_2\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}};\quad \overset{\ominus}{F} > HF;\quad H\overset{\ominus}{S} > H_2S;\quad \overset{\ominus}{O}R > ROH;\ Ar\overset{\ominus}{O} > ArOH$$

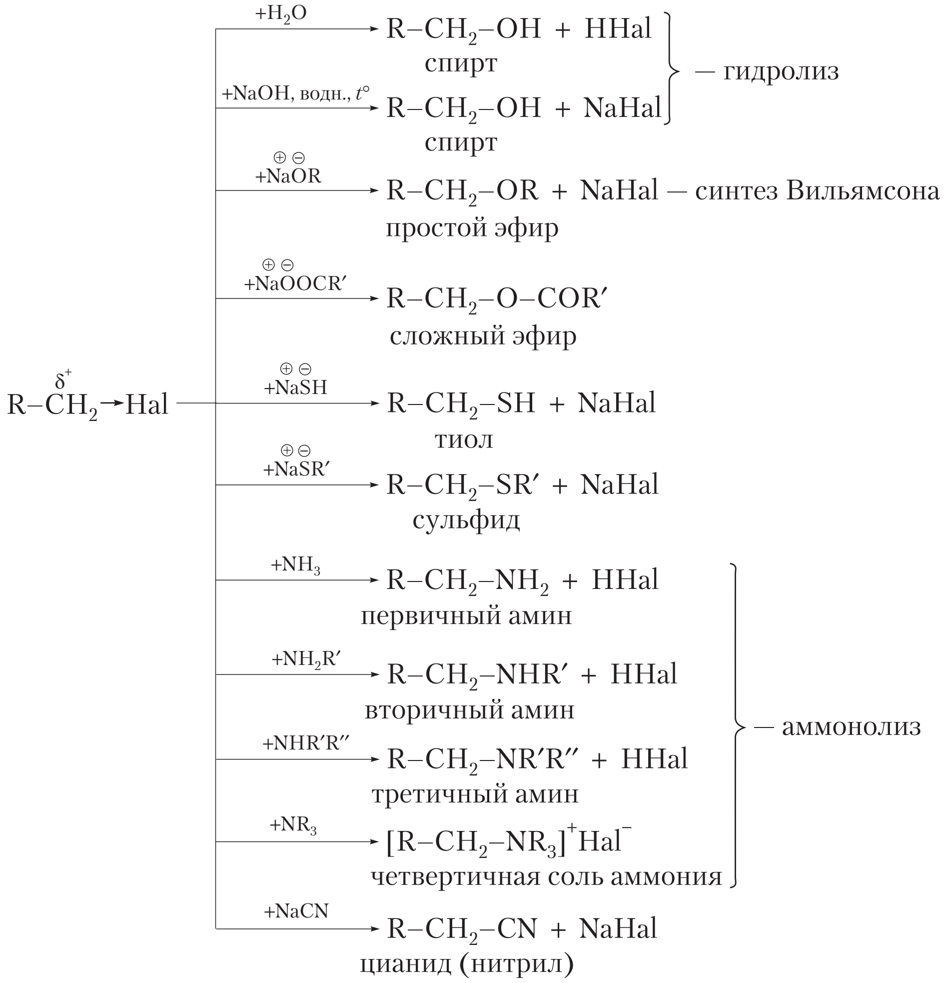
Однако основность характеризует сродство к протону (жесткой кислоте согласно принципу ЖМКО Пирсона), тогда как нуклеофильность характеризует сродство к атому углерода (более мягкой кислоте), поэтому нуклеофильность возрастает при увеличении поляризуемости реагента и радиуса иона. Так, тиолят-ионы $R\overset{\ominus}{S}$ более нуклеофильны (но менее основны), чем алкоголят-ионы $R\overset{\ominus}{O}$, для галогенид-ионов нуклеофильность уменьшается в ряду

$$I^- > Br^- > Cl^- > F^-,$$

что связано с меньшей сольватацией (гидратацией) ионов большего размера.

4. *Стабильность уходящей группы* (*нуклеофуга*): стабильнее тот нуклеофуг, у которого более делокализован отрицательный заряд, т.е. наиболее легко уходящими группами являются слабые основания. В ряду галогенид-ионов наиболее слабое основание I^- является наиболее стабильным нуклеофугом, за ним следуют Br^-, Cl^-, F^-.

Все S_N-реакции сопровождаются введением алкила в молекулу нуклеофила, поэтому галогенопроизводные углеводородов часто называют ***алкилирующими агентами***. Схемы некоторых реакций S_N галогенопроизводных:



7.1.4. Механизм реакций нуклеофильного замещения

При нуклеофильном замещении происходит перестройка МО, в результате чего разрывается связь C–Hal и образуется связь C–Nu. С точки зрения последовательности протекания обоих процессов возможны два предельных (граничных) механизма, обозначаемых S_N1 и S_N2. S_N1 — мономолекулярное нуклеофильное замещение: в стадии, определяющей скорость реакции, участвует одна молекула (субстрат). S_N2 — бимолекулярное нуклеофильное замещение: в стадии, определяющей скорость реакции, участвуют две молекулы (субстрат и реагент).

Реакция S_N2 протекает через образование промежуточного активированного состояния в одну стадию. Для соединений, имеющих хиральный центр, такая реакция завершается обращением конфигурации хирального центра.

По S_N2-механизму протекают реакции первичных галогеноалканов и вторичных с необъемными радикалами при электрофильном центре. Аллилгалогениды и бензилгалогениды вступают в реакции S_N2 несколько легче, чем первичные галогеноалканы, что связано с возможностью сопряжения π-связей с *p*-орбиталью атома углерода в переходном активированном состоянии.

Механизм реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения (S_N2) рассмотрим на примере реакции гидролиза первичного алкилгалогенида 2-бромбутана в водном растворе щелочи (NaOH).

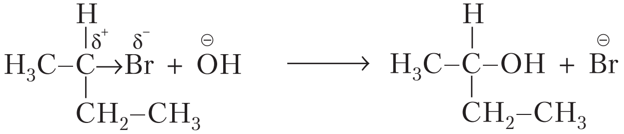
Субстрат (*R*)-2-бромбутан является оптически активным веществом, в молекуле которого атом брома связан с хиральным атомом углерода. Поэтому реакция S_N2 протекает стереоспецифично с образованием продукта (*S*)-бутанола-2, у которого противоположная конфигурация хирального центра; в данной реакции происходит стопроцентное обращение конфигурации хирального центра. Причина такого обращения заключается в том, что гидроксид-ион атакует электрофильный атом углерода «с тыла», т.е. со стороны, противоположной атому брома.

Реакция S_N2 протекает в одну стадию через образование промежуточного активированного состояния, в котором старая связь полностью еще не разорвана, новая — еще не образована. В активированном переходном состоянии центральный атом углерода переходит из sp^3- в sp^2-гибридное состояние и его негибридная p_z-орбиталь перекрывается как с АО нуклеофильного реагента, так и с АО уходящей группы (нуклеофуга) — бромид-иона. Отрицательный заряд распределяется между нуклеофилом и нуклеофугом, атом углерода остается незаряженным. После отщепления нуклеофуга и образования связи с нуклеофилом этот атом углерода снова переходит в состояние sp^3-гибридизации.

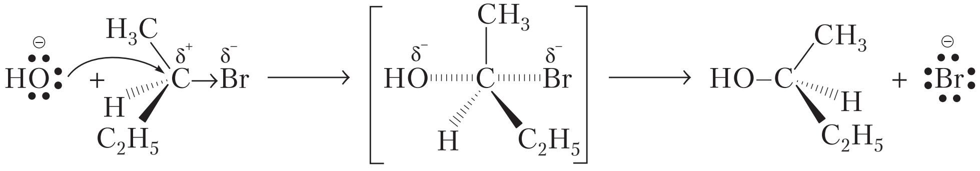
Молекулярное уравнение реакции

$$\underset{\text{2-бромбутан}}{H_3C{-}\underset{\displaystyle CH_2{-}CH_3}{\underset{|}{C}H}{-}Br} + NaOH \longrightarrow H_3C{-}\underset{\displaystyle CH_2{-}CH_3}{\underset{|}{C}H}{-}OH + NaBr$$

Сокращенное ионное уравнение



Механизм реакции S_N2

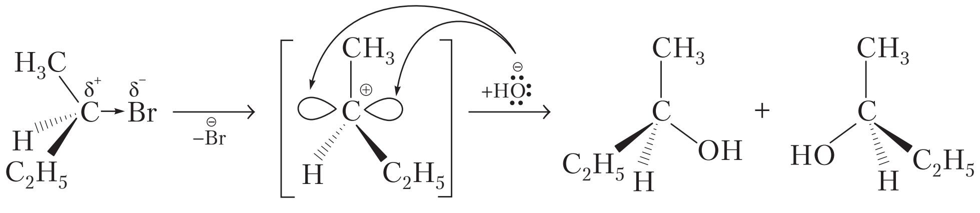


(*R*)-2-бромбутан переходное состояние (*S*)-бутанол-2

Реакция $\boldsymbol{S_N1}$ протекает через образование в качестве промежуточной частицы карбокатиона в две стадии. Для соединений, в составе которых имеется хиральный центр, такая реакция завершается образованием рацемата. По S_N1-механизму протекают реакции вторичных и третичных галогеноалканов, имеющих объемные углеводородные радикалы при электрофильном центре. Аллил- и бензилгалогениды значительно более активны в реакциях S_N1, чем третичные галогеноалканы, что связано с образованием устойчивых карбокатионов, стабилизированных за счет сопряжения.

Реакции S_N1 активно протекают в растворителях с высокой ионизирующей способностью, в них разрыв связи C–Br и образование новой связи C–O по времени не совпадают.

Механизм S_N1 реакции щелочного гидролиза (*R*)-2-бромбутана:



(*R*)-2-бромбутан карбокатион (*R*)-бутанол-2 (*S*)-бутанол-2

В скоростьлимитирующей стадии участвует только субстрат. На этой стадии происходит диссоциация молекулы галогенопроизводного с образованием сольватированных ионов, одним из которых является карбокатион.

Карбокатион имеет плоское строение и может быть атакован нуклеофилом с двух сторон, поэтому реакция хиральных галогенопроизводных сопровождается образованием равномолекулярной смеси энантиомеров — рацемата.

Реакции нуклеофильного замещения у галогенопроизводных являются чрезвычайно важными реакциями для органической химии, так как позволяют вводить в органические соединения самые разнообразные функциональные группы.

7.1.5. Реакции элиминирования

Для галогенопроизводных характерен еще один тип превращений — дегидрогалогенирование, которое относится к реакциям элиминирования.

У галогенопроизводных реакции элиминирования (*E*) обычно конкурируют с реакциями S_N и изменение условий проведения реакции может привести к элиминированию. Реакции элиминирования галогенопроизводных, подобно реакциям нуклеофильного замещения, могут быть как бимолекулярными (*E*2), так и мономолекулярными (*E*1). Реакции *E* протекают при воздействии на галогенопроизводные сильных оснований, например этоксид-иона в спиртовом растворе гидроксида калия. Реакции элиминирования, которые сопровождаются отщеплением аниона галогена от электрофильного центра галогеноалканов, а протона — от соседнего β-углеродного атома с образованием π-связи, называются реакциями 1,2- или β-элиминирования. Для предсказания результатов реакций элиминирования используют ***правило Зайцева***:

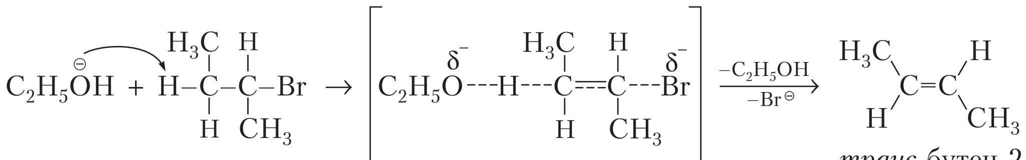
> в реакциях β-элиминирования протон отщепляется преимущественно от соседнего наименее гидрогенизированного β-атома углерода с образованием наиболее замещенного по двойной связи алкена.

Реакции *E*2 являются стереоселективными, из двух возможных стереоизомеров (*цис*- и *транс*-) образуются преимущественно *транс*-изомеры, так как энергия переходного состояния этого изомера ниже вследствие его большей устойчивости.

Молекулярное уравнение реакции дегидрогалогенирования 2-бромбутана:

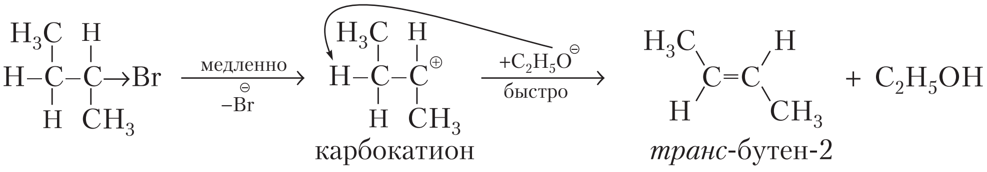
$$\underset{\text{2-бромбутан}}{H_3C{-}\underset{\substack{|\\ Br}}{C}H{-}CH_2{-}CH_3} \xrightarrow[-KBr,\ -H_2O]{KOH/C_2H_5OH} \underset{\text{бутен-2 (81 \%)}}{H_3C{-}CH{=}CH{-}CH_3} + \underset{\text{бутен-1 (19 \%)}}{H_2C{=}CH{-}CH_2{-}CH_3}$$

Механизм реакции *E*2:



транс-бутен-2

Механизм реакции *E*1:



7.2. Реакционная способность спиртов и тиолов

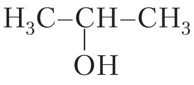
7.2.1. Классификация спиртов и тиолов

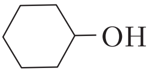
Спирты — гидроксилпроизводные углеводородов, у которых ОН-группа связана с алифатическим радикалом. Спирты часто называют по радикало-функциональной номенклатуре (метиловый спирт, этиловый спирт, пропиловый спирт, изопропиловый спирт и др.), для некоторых многоатомных спиртов сохранены тривиальные названия (этиленгликоль, глицерин и др.). Названия некоторых спиртов согласно номенклатуре ИЮПАК:

$H_3C{-}OH$
метанол

$H_3C{-}CH_2{-}OH$
этанол

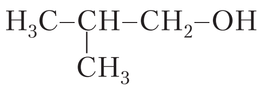
$H_3C{-}CH_2{-}CH_2{-}OH$
пропанол-1

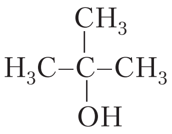

пропанол-2


циклогексанол

$H_3C{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}OH$
бутанол-1

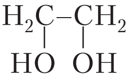
бутанол-2

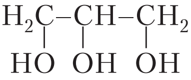

2-метилпропанол-1

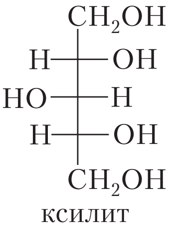

2-метилпропанол-2

По числу гидроксильных групп спирты классифицируют на одно-, двух-, трех- и многоатомные:

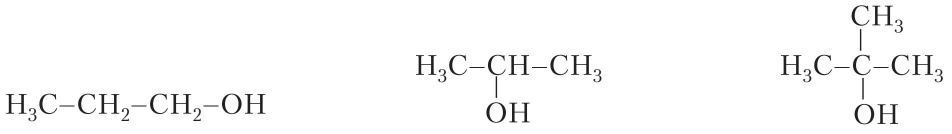
$H_3C{-}CH_2{-}OH$
этанол
(одноатомный)


этиленгликоль
(двухатомный)


глицерин
(трехатомный)


ксилит
(многоатомный)

По характеру атомов углерода, с которыми связана OH-группа, спирты классифицируют на первичные, вторичные и третичные:



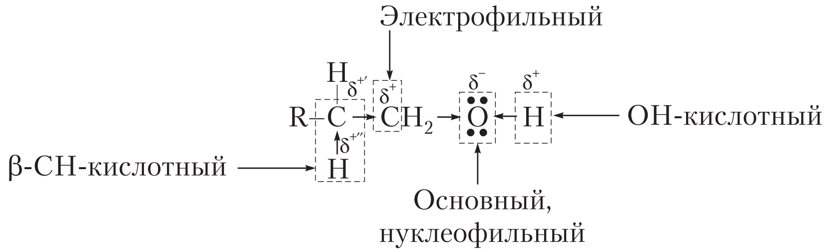
пропанол-1 (первичный) пропанол-2 (вторичный) 2-метилпропанол-2 (третичный)

Тиолы — серосодержащие аналоги спиртов. Их можно рассматривать как производные сероводорода (H_2S), у которого один атом водорода замещен органическим радикалом. Примеры тиолов:

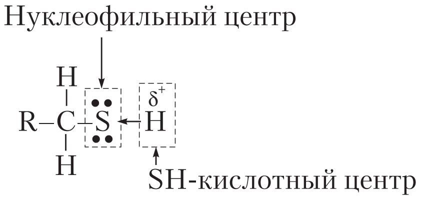
$CH_3–SH$	$CH_3–CH_2–SH$	$CH_3–CH_2–CH_2–SH$
метантиол	этантиол	*н*-пропантиол

7.2.2. Реакционные центры спиртов и тиолов

С учетом взаимного влияния атомов в молекуле спиртов можно выделить следующие реакционные центры:



В молекуле тиолов можно выделить два реакционных центра:



У тиолов, в отличие от спиртов, отсутствует электрофильный реакционный центр, так как связь C–S практически неполярная (ЭО углерода в состоянии sp^3-гибридизации и серы 2,5). По этой же причине у тиолов нет и β-CH-кислот-

ного центра. Вследствие высокой поляризуемости атома серы (мягкий нуклеофил по Пирсону) у тиолов отсутствует основный реакционный центр, но имеется нуклеофильный на атоме серы, кроме того, кислотный реакционный центр у тиолов активнее, чем у спиртов, по причине большей поляризуемости атома серы.

7.2.3. Реакции кислотных центров

Спирты очень слабые OH-кислоты (pK_a 16–18), в воде они практически не диссоциируют, но доказательством их кислотности являются реакции с активными металлами:

$$\text{R–OH} + \text{Na} \rightarrow \underset{\substack{\text{алкоксид}\\ \text{натрия}}}{\text{R}\overset{\ominus}{\text{O}}\overset{\oplus}{\text{Na}}} + 1/2\text{H}_2$$

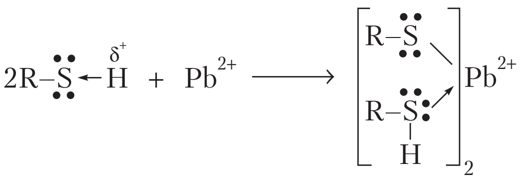
Для проведения реакции используют безводный (абсолютный) спирт, так как в присутствии воды идет реакция гидролиза алкоксидов:

$$\text{R–ONa} + \text{HOH} \rightarrow \text{R–OH} + \text{NaOH}$$

Тиолы проявляют более сильные кислотные свойства (pK_a ~ 11), так как их анионы стабильнее, чем анионы спиртов. Стабильность анионов обеспечивается большей поляризуемостью атома серы по сравнению с атомом кислорода у спиртов. Поэтому тиолы взаимодействуют с водными растворами щелочей, образуя соли:

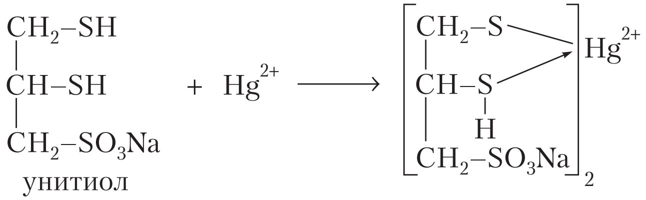
$$\text{R–SH} + \text{NaOH} \rightarrow \underset{\substack{\text{алкилтиолят}\\ \text{натрия}}}{\text{R}\overset{\ominus}{\text{S}}\overset{\oplus}{\text{Na}}} + \text{H}_2\text{O}$$

С ионами тяжелых металлов тиолы образуют прочные комплексы:



Тяжелые металлы (ртуть, свинец, мышьяк, кадмий, сурьма и др.) могут выступать в роли тиоловых ядов, поскольку способны взаимодействовать с тиольными группами ферментов или молекулами других биологически важных веществ, содержащих SH-группу, и тем самым инактивировать их. Конкурентные

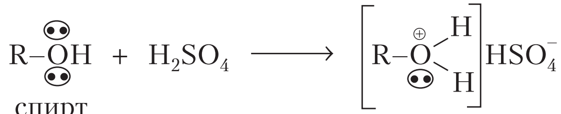
реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов лежат в основе использования гетерофункциональных тиолов в качестве противоядий (антидотов) при отравлении соединениями тяжелых металлов:



унитиол
(2,3-димеркапто-
пропансульфанат натрия)

7.2.4. Реакции осно́вных центров

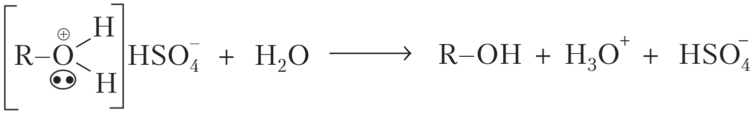
Спирты являются чрезвычайно слабыми основаниями и протонируются только сильными кислотами:



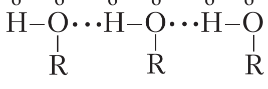
спирт

гидросульфат
алкилоксония

Однако образующиеся соли легко гидролизуются избытком воды до исходных соединений:



Наличие одновременно кислотного и основного центров в молекуле спиртов приводит к образованию межмолекулярных водородных связей:

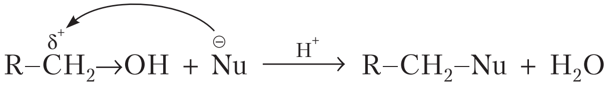


В связи с этим спирты имеют аномально высокие температуры кипения. За счет образования водородных связей с молекулами воды спирты хорошо в ней растворимы.

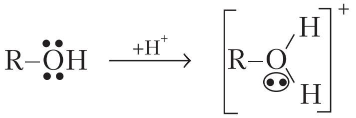
Тиолы в сходных условиях не образуют солей, так как сера является мягким основанием и по принципу ЖМКО Пирсона не имеет сродства к жесткой кислоте — протону.

7.2.5. Реакции электрофильного центра

По электрофильному центру спиртов протекают реакции нуклеофильного замещения ОН-группы, которые возможны только в присутствии сильных кислот:



Отщепление гидроксильной группы у спиртов возможно только после ее протонирования и превращения в ион оксония:

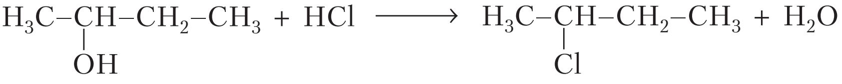


ион оксония

Поэтому предварительной стадией реакций S_N спиртов является кислотный катализ, необходимый для протонирования гидроксильной группы, образования алкилоксониевого иона и молекулы воды. Далее в зависимости от строения молекулы спирта и условий проведения реакция протекает по механизму S_N2 или S_N1. По механизму S_N2 идут реакции метанола и большинства пространственно незатрудненных первичных спиртов, по механизму S_N1 — всех других спиртов.

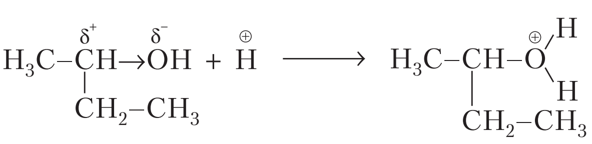
По механизму S_N протекает реакция *взаимодействия спиртов с галогеноводородами*.

Молекулярное уравнение реакции бутанола-2 с соляной кислотой:

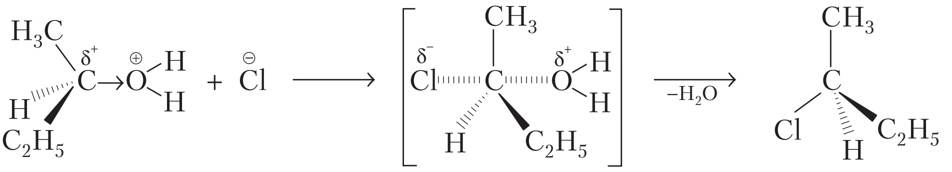


бутанол-2 2-хлорбутан

Предварительная стадия — кислотный катализ:

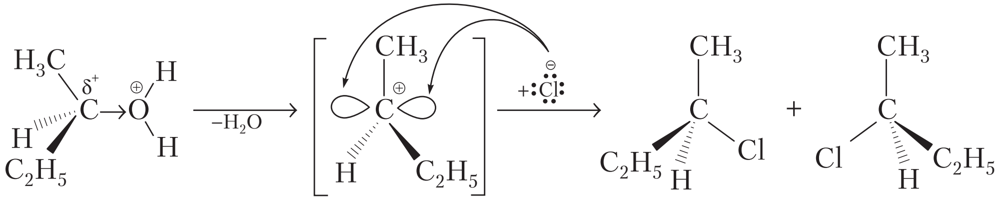


Механизм реакции S_N2:



(*S*)-2-хлорбутан

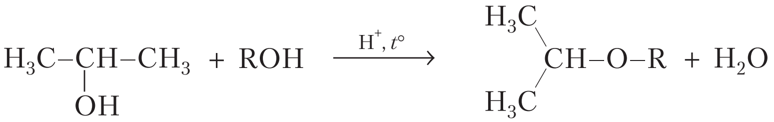
Механизм реакции S_N1:



карбокатион (*R*)-2-хлорбутан (*S*)-2-хлорбутан

По механизму S_N в присутствии кислотного катализатора (концентрированная H_2SO_4) протекает также реакция *алкилирования спиртов*, или *межмолекулярная дегидратация*. В том случае если нет избытка кислоты, а температура реакционной смеси находится в пределах 130–140 °C, продуктами реакции являются простые эфиры.

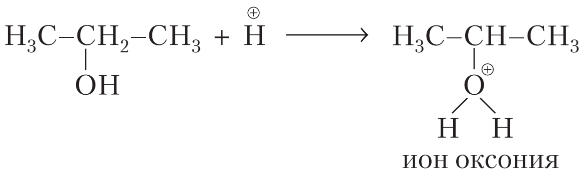
Уравнение реакции:



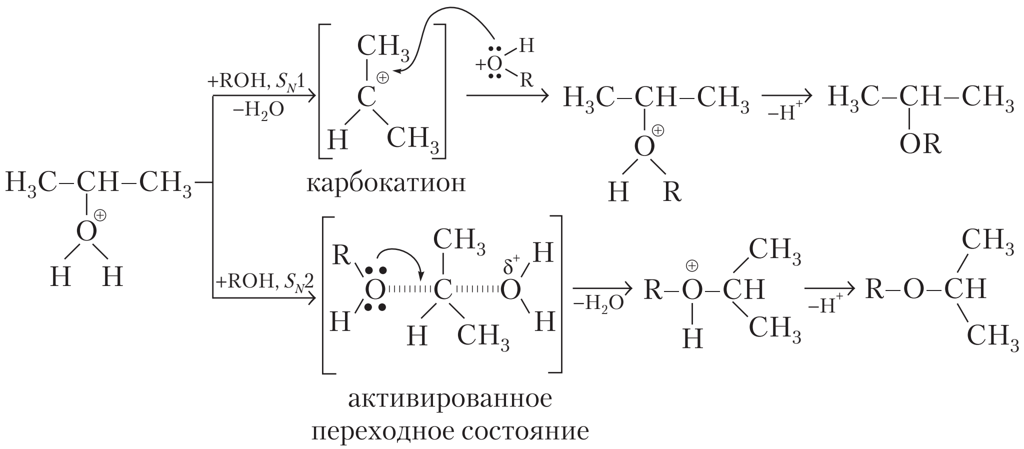
простой эфир

Механизм S_N реакции:

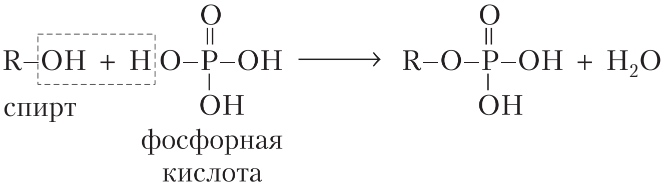
❐ кислотный катализ



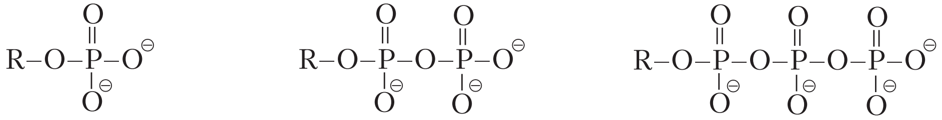
ион оксония



Замещение гидроксильной группы в реакциях S_N, протекающих в организме человека, осуществляется после превращения спиртов в эфиры фосфорной, ди- или трифосфорной кислот, поскольку анионы этих кислот являются легко уходящими нуклеофугами:

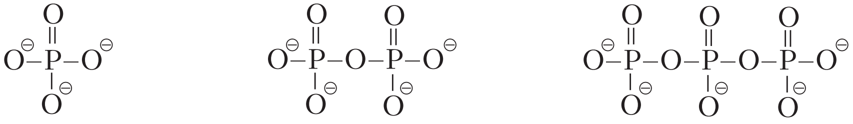


В организме человека эфиры фосфорных кислот находятся в ионизированной форме:



ион эфира фосфорной кислоты — ион эфира дифосфорной кислоты — ион эфира трифосфорной кислоты

Соответствующие им нуклеофуги:



фосфат-ион — дифосфат-ион — трифосфат-ион

Замещение группы SH в тиолах обычно фактически невозможно осуществить.

7.2.6. Реакции элиминирования спиртов

Реакции элиминирования спиртов называются реакциями ***внутримолекулярной дегидратации***. Дегидратация спиртов происходит в присутствии сильных минеральных кислот при нагревании. В зависимости от условий может протекать как межмолекулярная дегидратация с образованием простых эфиров (S_N) или как внутримолекулярная дегидратация с образованием алкенов (E).

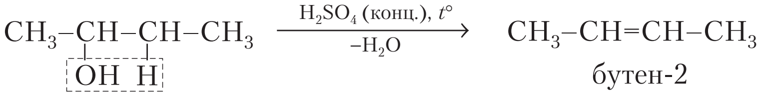
Внутримолекулярная дегидратация (E) протекает в присутствии избытка минеральной кислоты при нагревании ($t > 160$ °C):

$$\underset{\text{этанол}}{CH_3{-}CH_2{-}OH} \xrightarrow{H_2SO_4\,(\text{конц.}),\ 180\ °C} \underset{\text{этилен}}{CH_2{=}CH_2} + H_2O$$

Легкость элиминирования возрастает при переходе от первичных спиртов к третичным. У вторичных и третичных спиртов реакция протекает в присутствии менее концентрированных кислот, при более низких температурах.

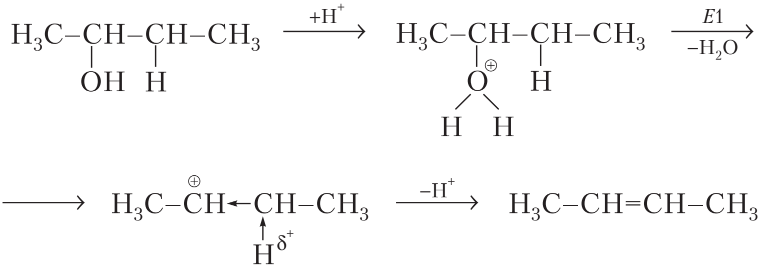
Реакции элиминирования спиртов протекают только по мономолекулярному механизму ($E1$) через образование карбокатиона, стабилизация которого осуществляется путем отщепления протона от CH-кислотного центра. Реакциии элиминирования спиртов не могут протекать по бимолекулярному механизму (см. п. 7.1.3), так как для этого необходимо присутствие сильного основания, способного отщепить протон от β-CH-кислотного центра.

Реакции элиминирования протекают по правилу Зайцева: протон отщепляется от наименее гидрогенизированного атома углерода CH-кислотного центра. Например, реакция внутримолекулярной дегидратации бутанола-2:



бутанол-2

Механизм реакции $E1$, предварительная стадия — кислотный катализ:



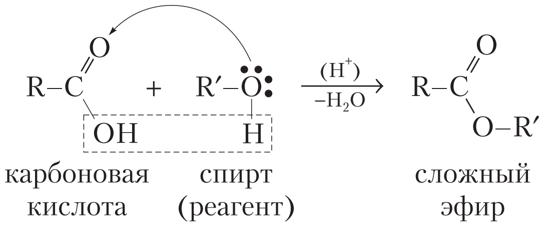
карбокатион

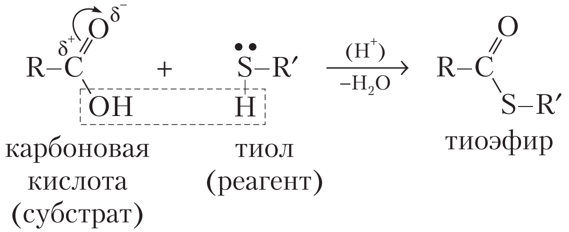
7.2.7. Реакции нуклеофильного центра

Спирты участвуют в реакциях S_N как нуклеофильные реагенты. К таким реакциям относятся алкилирование (см. п. 7.2.4), ацилирование и ацетализация.

Нуклеофильные свойства гетероатома сильнее проявляются у тиолов, чем у спиртов, так как сера является мягким нуклеофилом и активнее реагирует с мягким электрофилом — атомом углерода в составе карбоновых кислот, их функциональных производных, а также альдегидов и кетонов.

Ацилирование спиртов и тиолов протекает под действием карбоновых кислот (в присутствии кислотного катализатора) либо их функциональных производных:



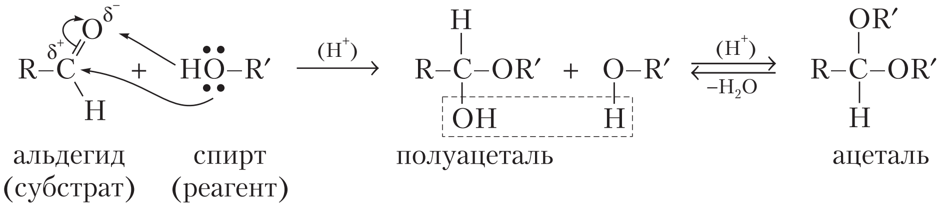


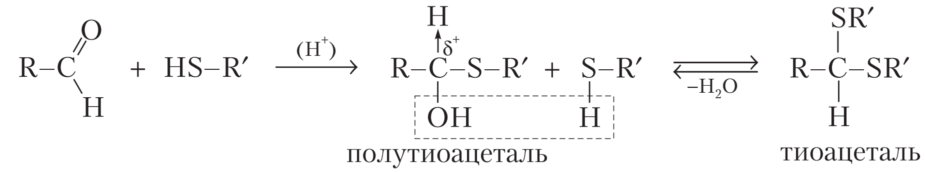
Тиолы присутствуют в организме человека, например кофермент А — кофермент ацилирования (лат. транскрипция CoASH). В его состав входят остатки 2-аминоэтантиола, пантотеновой кислоты и аденозиндифосфат, фосфорилированный по гидроксильной группе у C_3 цикла рибозы.

Структурная формула CoASH

Кофермент А играет важную роль в процессах обмена веществ, в частности, активирует карбоновые кислоты, превращая их в реакционноспособные сложные тиоэфиры.

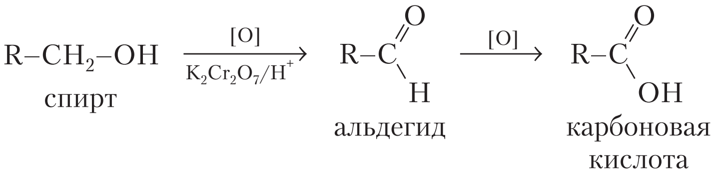
Ацетализация спиртов и тиолов — реакции взаимодействия с альдегидами, в которых спирты и тиолы выступают в качестве нуклеофильных реагентов:



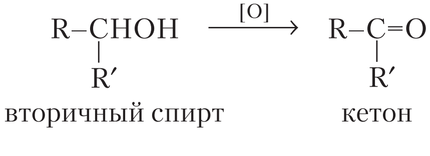


7.2.8. Реакции окисления

Окисление спиртов. Наиболее распространенными окислителями одноатомных насыщенных спиртов являются соединения хрома (VI) и марганца (VII): хромовая смесь ($K_2Cr_2O_7 + H_2SO_4$), $KMnO_4$ в кислой или щелочной среде, хромовая кислота ($H_2Cr_2O_7$). Первичные спирты окисляются до альдегидов, которые, если их быстро не выделить из реакционной смеси, превращаются в карбоновые кислоты:

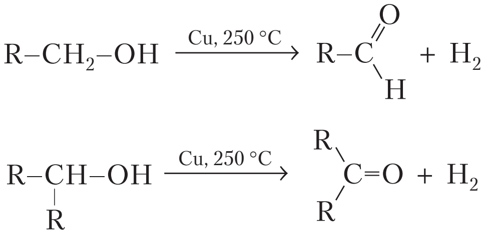


Вторичные спирты окисляются до кетонов действием перманганата калия или хромовой кислотой:



Третичные спирты в таких условиях не окисляются, поэтому реакции окисления можно использовать для идентификации первичных и вторичных спиртов.

Особый случай окисления — дегидрирование. В ходе *дегидрирования* отщепляется молекула водорода. Реакция дегидрирования протекает при нагревании и пропускании паров первичных или вторичных спиртов над катализатором — мелкораздробленной медью:



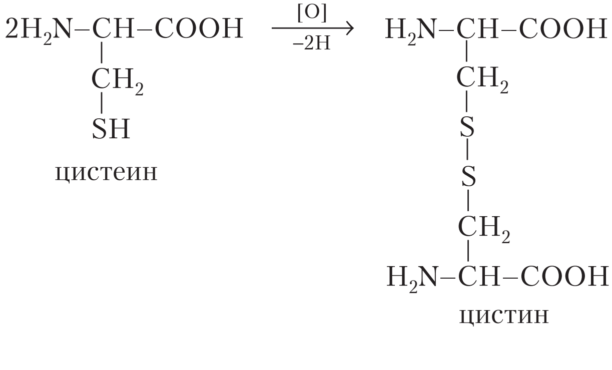
Одним из участников окислительно-восстановительных процессов в организме человека является особый кофермент — никотинамидадениндинуклеотид (лат. транскрипция NAD^+), который служит акцептором гидрид-ионов (H^-) при биологическом дегидрировании:

При этом атом водорода гидроксильной группы спирта отщепляется в виде протона (H^+), а атом водорода у атома углерода переносится в виде гидрид-иона (H^-) на кофермент.

Окисление тиолов. В отличие от спиртов, тиолы окисляются при действии даже слабых окислителей (например, иода или кислорода воздуха), превращаясь в дисульфиды:

$$2R{-}SH + I_2 \rightarrow R{-}S{-}S{-}R + 2HI$$

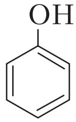
В организме человека аминокислота цистеин окисляется и превращается в цистин:



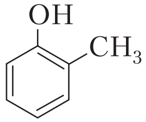
7.3. Реакционная способность фенолов

7.3.1. Классификация фенолов

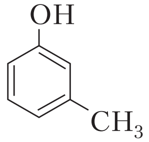
Фенолы — органические соединения, у которых гидроксильная группа связана с ароматическим ядром. Правилами номенклатуры ИЮПАК допустимо использование тривиального названия «фенол» как названия родоначальной структуры гидроксилпроизводных бензола:



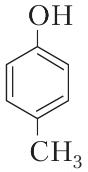
фенол



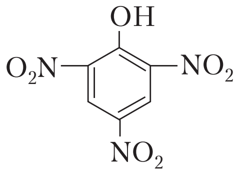
2-метилфенол (*о*-крезол)



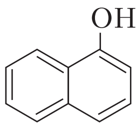
3-метилфенол (*м*-крезол)



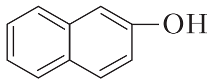
4-метилфенол (*п*-крезол)



2,4,6-тринитрофенол (пикриновая кислота)



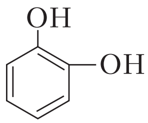
α-нафтол



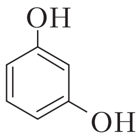
β-нафтол

По числу гидроксильных групп фенолы классифицируют на одно-, двух-, трех- и многоатомные.

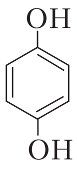
Двухатомные фенолы:



пирокатехин (1,2-дигидроксибензол)

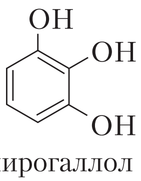


резорцин (1,3-дигидроксибензол)

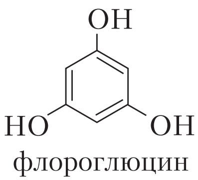


гидрохинон (1,4-дигидроксибензол)

Трехатомные фенолы:



пирогаллол (1,2,3-тригидроксибензол)



флороглюцин (1,3,5-тригидроксибензол)

7.3.2. Реакционные центры фенолов

В молекуле фенола можно выделить ОН-кислотный и нуклеофильные реакционные центры:

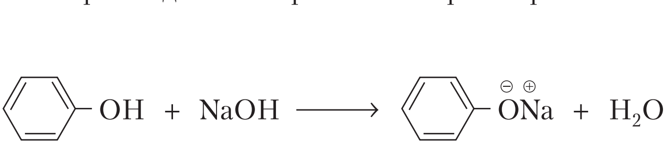
Сопряжение неподеленных пар электронов атома кислорода с бензольным кольцом препятствует формированию электрофильного центра на атоме углерода, связанном с гидроксильной группой.

Однако гидроксильная группа за счет сопряжения с бензольным кольцом и положительного мезомерного эффекта способствует появлению эффективных отрицательных зарядов в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца и формированию нуклеофильных реакционных центров (ориентант I рода). Поэтому для фенолов характерны реакции электрофильного замещения.

7.3.3. Кислотные свойства фенолов

Кислотные свойства фенолов (pK_a ~ 10) выражены значительно сильнее, чем у спиртов (pK_a ~ 16–18), что связано со стабилизацией феноксид-аниона за счет сопряжения. Электроноакцепторные заместители в *пара*-положении бензольного кольца усиливают кислотные свойства фенолов в большей степени, чем в *мета*-положении, электронодонорные заместители уменьшают кислотность фенолов, так как затрудняют делокализацию отрицательного заряда в феноксид-ионе.

Кислотные свойства фенолов проявляются в реакциях с водными растворами щелочей и сопровождаются образованием растворимых солей — фенолятов:

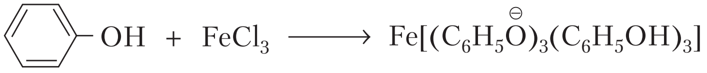


фенолят натрия

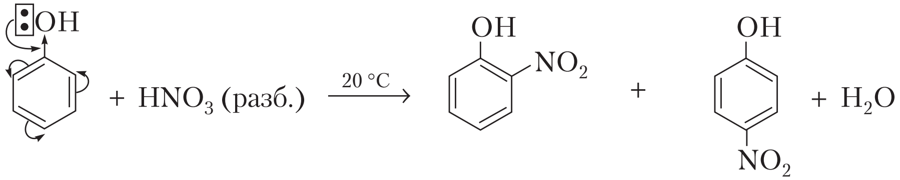
Реакция со щелочами может быть использована для идентификации фенолов: фенолы плохо растворяются в воде и образуют эмульсию, тогда как их соли хорошо растворимы в воде.

С ионами тяжелых металлов фенолы образуют прочные комплексы. Эту реакцию используют в качественном анализе для обнаружения фенолов.

Реакция фенола с хлоридом железа (III) приводит к образованию комплекса, окрашенного в фиолетовый цвет, и также является качественной пробой на фенол.



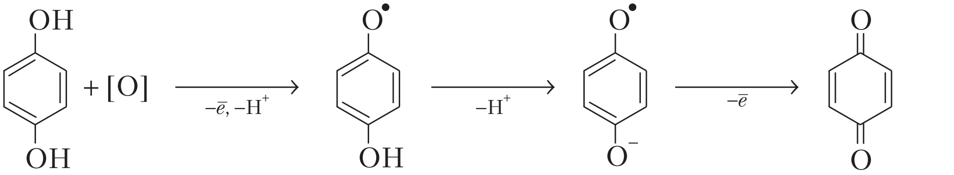
Фенолы, в отличие от галогенопроизводных углеводородов и предельных спиртов, вследствие сопряжения OH-группы с бензольным кольцом не вступают в реакции S_N. Ароматическое кольцо отличается высокой реакционной способностью в реакциях S_E:



о-нитрофенол *п*-нитрофенол

7.3.4. Окисление фенолов

Окисление фенолов протекает по свободнорадикальному механизму. Например, при окислении гидрохинона в качестве промежуточных продуктов образуются феноксильный радикал и семихинон. Окисление заканчивается образованием устойчивых хинонов:



о-диоксибензол (гидрохинон) феноксильный радикал семихинон *п*-бензохинон (хинон)

Феноксильные радикалы стабилизируются за счет *p*-π-сопряжения, и поэтому фенолы могут выполнять роль ингибиторов свободнорадикальных реакций.

В организме подобным образом протекают неферментативные процессы пероксидного окисления липидов мембран клеток с участием свободных радикалов $\dot{O}H$, $\dot{O}R$ или $\dot{O}_2^{\ominus}$.

Механизм S_R этого процесса включает три стадии (см. п. 6.2).

1-я стадия — инициирование: свободные радикалы образуются при одноэлектронном восстановлении молекулы кислорода (она парамагнитна и имеет два неспаренных электрона) в присутствии ионов металлов переменной валентности (например, Fe^{2+}):

$$\dot{O}{-}\dot{O} + \bar{e} \longrightarrow \dot{O}_2^{\ominus}\,(\dot{O}{-}O^{\ominus})$$

супероксидный анион-радикал

$$Fe^{2+} + O_2 + H^+ \longrightarrow Fe^{3+} + H{-}O{-}\dot{O}$$

гидропероксидный радикал

$$Fe^{2+} + H{-}O{-}O{-}R \longrightarrow Fe^{3+} + OH^- + \dot{O}R$$

гидропероксид; алкоксильный радикал

2-я стадия — рост цепи:

$$RH + \dot{O}R \longrightarrow \dot{R} + HOR$$

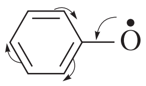
$$R + \dot{O}{-}\dot{O} \longrightarrow \dot{O}{-}O{-}R$$

пероксидный радикал

3-я стадия — обрыв цепи:

$$\dot{O}{-}O{-}R + ArOH \longrightarrow H{-}O{-}O{-}R + Ar\dot{O}$$

Обрыв цепной реакции происходит в присутствии ингибиторов — антиоксидантов. Образующиеся *in vivo* пероксидные радикалы избирательно атакуют O–H-связи в молекулах некоторых природных фенолов (витамин E, убихинон). В этом случае образуются малоактивные сопряженные радикалы $Ar\dot{O}$



Поэтому фенолы играют в пероксидном окислении роль антиоксидантов. Рекомбинация радикалов и обрыв цепи окисления может осуществляться и под действием фермента супероксиддисмутазы (СОД).

Хиноны широко распространены в природе, они играют роль стимуляторов роста, антибиотиков, а также участвуют в окислительно-восстановительных процессах (см. п. 8.8).

7.4. Реакционная способность аминов

7.4.1. Классификация аминов

Амины — производные аммиака, у которого один или несколько (два, три) атомов водорода замещены на углеводородный радикал. В зависимости от числа атомов водорода в молекуле NH_3, замещенных на углеводородные остатки, различают амины первичные, вторичные и третичные:

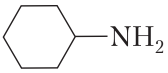
$R{-}NH_2$	$R{-}NH{-}R$	$R{-}N(R){-}R$
первичный амин	вторичный амин	третичный амин

По характеру углеводородного радикала амины классифицируют на алифатические (предельные и непредельные), алициклические, ароматические и смешанные (алкилароматические):

❐ алифатические

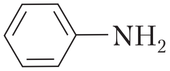
$CH_3{-}NH_2$	$CH_3{-}CH_2{-}NH_2$	$CH_3{-}NH{-}CH_3$	$CH_3{-}N(CH_3){-}CH_3$
метиламин	этиламин	диметиламин	триметиламин

❐ алициклические

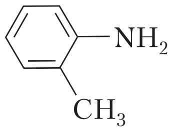


циклогексиламин

❐ ароматические

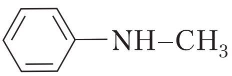


анилин

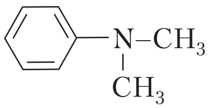


о-толуидин

❐ смешанные



N-метиланилин



N,N-диметиланилин

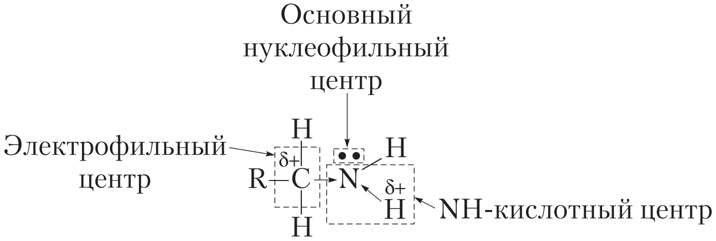
По количеству аминогрупп в молекуле амины подразделяют на моно-, ди- и полиамины:

$H_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2$ — бутандиамин-1,4 (путресцин)

$H_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2$ — пентандиамин-1,5 (кадаверин)

7.4.2. Реакционные центры аминов

В молекулах предельных моноаминов можно выделить основный нуклеофильный реакционный центр на атоме азота, NH-кислотный центр и электрофильный центр на атоме углерода:



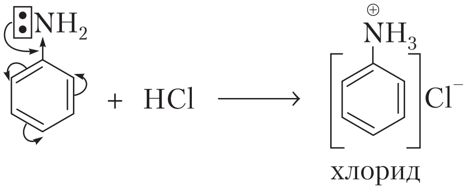
Кислотные свойства у аминов практически не проявляются; обнаруживаются только в реакциях с сильными основаниями, например магнийорганическими соединениями.

Алифатические амины являются сильными основаниями и их водные растворы имеют щелочную реакцию:

$$R{-}\ddot{N}H_2 + HOH \longrightarrow [R{-}NH_3]^+OH^-$$

алкиламин → гидроксид алкиламмония

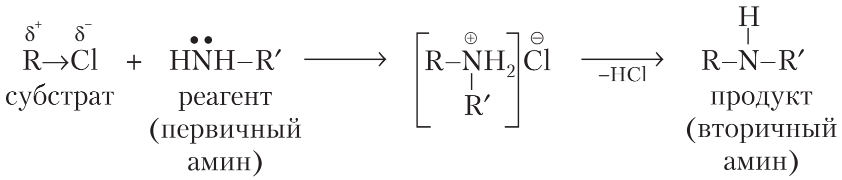
Ароматические амины являются более слабыми основаниями ($pK_b = 9{,}4$), их основные свойства проявляются в присутствии сильных минеральных кислот. Снижение основности обусловлено сопряжением пары электронов атома азота в sp^2-гибридном состоянии с бензольным кольцом:

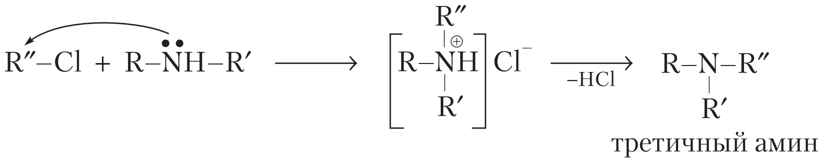


хлорид фениламмония

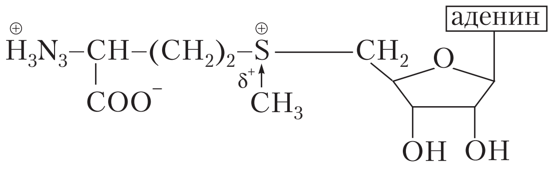
7.4.3. Реакции нуклеофильного центра

***N*-Алкилирование аминов.** Для алкилирования аминов используются многие электрофильные реагенты, например алкил-галогениды:



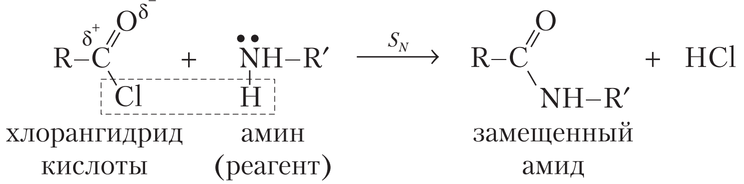


Биологическое алкилирование (метилирование) часто осуществляется при участии S-метилсульфониевых солей. Универсальным донором метильных групп в организме человека является S-аденозилметионин:



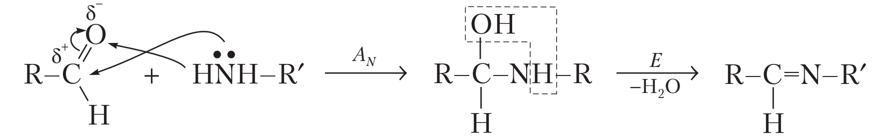
С его участием происходит метилирование аминов и других биологически важных соединений.

***N*-Ацилирование аминов.** В реакциях *N*-ацилирования ацилирующими агентами являются производные карбоновых кислот: хлорангидриды и ангидриды, а также сложные эфиры. Нуклеофильная атака аминов по карбонильной группе ацилирующего агента позволяет получать из первичных и вторичных аминов *N*-замещенные амиды кислот:



Третичные амины в реакции ацилирования не вступают, поскольку в этом случае аминогруппа не содержит атомов водорода.

Реакции присоединения-отщепления. Амины взаимодействуют с альдегидами и кетонами (см. п. 8.4.3). В реакциях присоединения-отщепления (A_N-E) они выступают в качестве нуклеофильных реагентов:



альдегид (субстрат) — амин (реагент) — замещенный имин

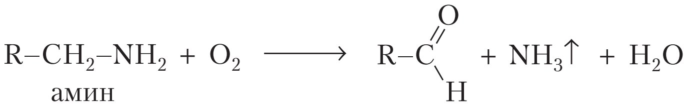
7.4.4. Окисление аминов

Амины легко окисляются. В качестве окислителей применяются пероксид водорода (H_2O_2) и органические пероксиды — надкислоты (R–CO–O–OH), а также более сильные окислители ($KMnO_4$, MnO_2 и др.). Конечными продуктами окисления первичных алифатических аминов $R–NH_2$ являются нитросоединения RNO_2, промежуточные продукты реакции окисления — производные гидроксиламина R–NH–OH и нитрозосоединения RN=O:

$$R{-}NH_2 \xrightarrow{[O]} R{-}NH{-}OH \xrightarrow{[O]} RN{=}O \xrightarrow{[O]} R{-}NO_2$$

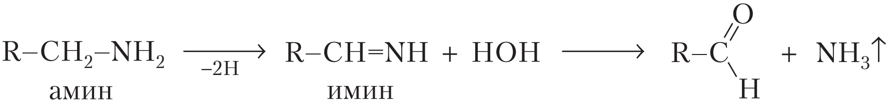
первичный амин — замещенный гидроксиламин — нитрозосоединение — нитросоединение

Окисление азотсодержащих веществ в организме человека используется для удаления избытка биогенных аминов. Суммарный процесс представляет собой окислительное дезаминирование:



амин — альдегид

В этом процессе происходит окисление не атома азота, а соседнего с ним атома углерода через стадию дегидрирования амина:



амин — имин — альдегид

7.4.5. Дезаминирование аминов

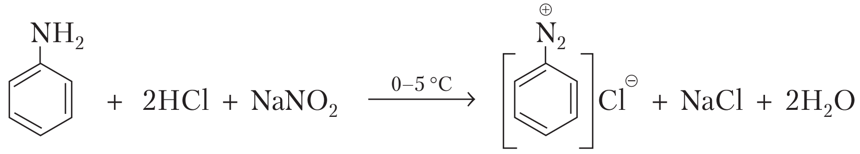
При взаимодействии первичных алифатических и ароматических аминов с азотистой кислотой образуются соли диазония. В случае алифатических аминов образуются неустойчивые соли алкилдиазония, которые легко разлагаются в растворах с образованием сложной смеси продуктов, в том числе и спиртов:

$$R{-}NH_2 + HNO_2 \rightarrow R{-}OH + N_2\uparrow + H_2O$$

Реакция сопровождается выделением пузырьков газа (N_2) и может быть использована для идентификации первичных алифатических аминов.

Ароматические амины образуют устойчивые при температурах, близких к 0 °C, соли арилдиазония, которые могут быть обнаружены с помощью реакции азосочетания.

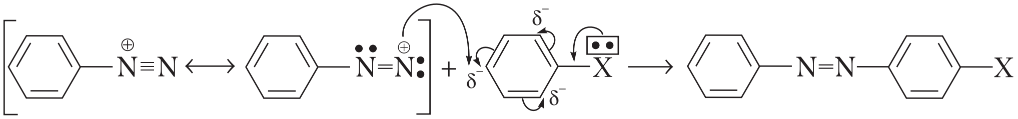
Взаимодействие первичных аминов с азотистой кислотой называют ***реакцией диазотирования***. Ее осуществляют в сильнокислой среде (pH < 2). Фактическим реагентом в реакции диазотирования является смесь соляной кислоты и нитрита натрия:



фенилдиазония хлорид

Соли арилдиазония вступают в ***реакцию азосочетания***, в реакцию S_E с бензоидными системами, содержащими сильный электронодонорный заместитель, например с фенолами или ароматическими аминами. Азосочетание с фенолами проводят в слабощелочной среде (pH 9–10) для предотвращения побочных реакций и превращения фенола в фенолят-анион.

Соль диазония (электрофильный реагент) в реакции азосочетания называют диазокомпонентной, а фенол или ароматический амин (субстрат) — азокомпонентой:



соль диазония (диазокатион) X = OH, NH_2 азосоединение

Азосоединения окрашены и используются как красители и кислотно-основные индикаторы. Реакция образования азосоединений может использоваться для идентификации ароматических аминов.

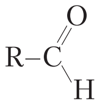
ГЛАВА 8. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

8.1. Классификация карбонильных соединений

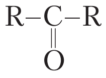
К карбонильным соединениям относятся органические вещества, содержащие в своей структуре карбонильную, или оксогруппу ($\rangle C{=}O$). В зависимости от характера заместителя, связанного с карбонильной группой, их подразделяют на альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты.

Альдегиды содержат карбонильную группу, обязательно связанную с одним атомом водорода и одним углеводородным заместителем, — *альдегидную группу*. ***Кетоны*** содержат карбонильную группу, связанную с двумя углеводородными радикалами .

Общая формула альдегидов



кетонов



По характеру углеводородных заместителей альдегиды и кетоны классифицируют на алифатические (насыщенные и ненасыщенные) и ароматические; кетоны бывают и смешанными, т.е. содержащими и алифатические, и ароматические радикалы (рис. 8.1). К ненасыщенным циклическим карбонильным соединениям формально причисляют хиноны.

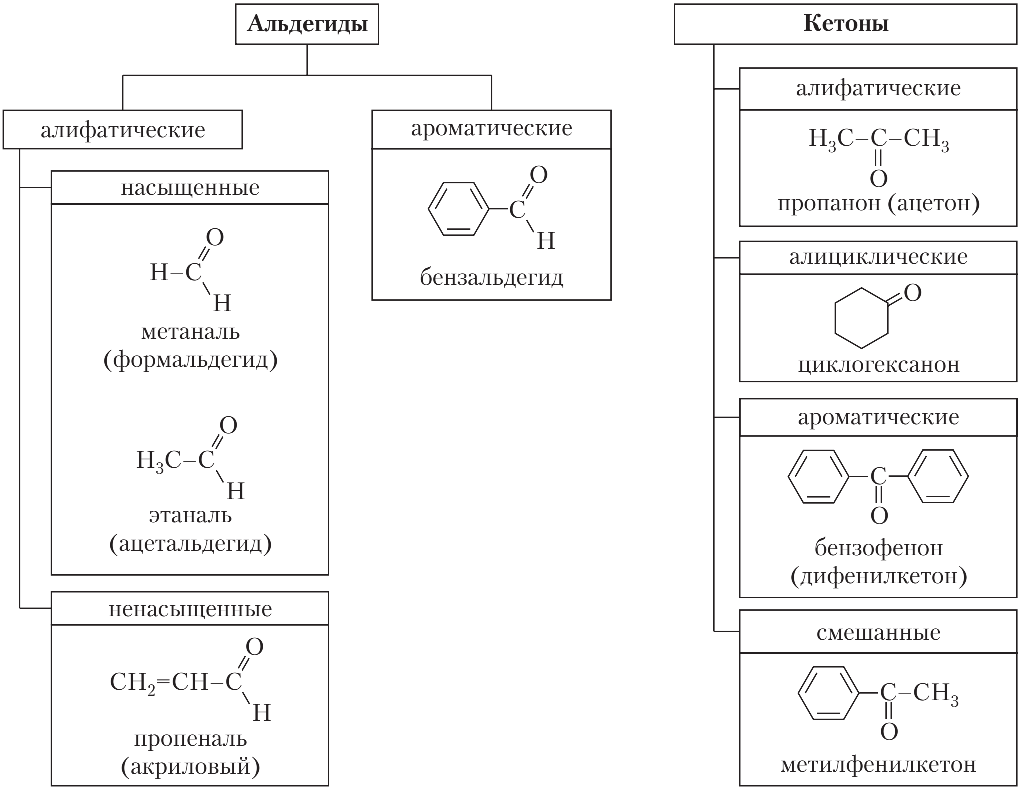
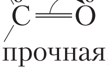


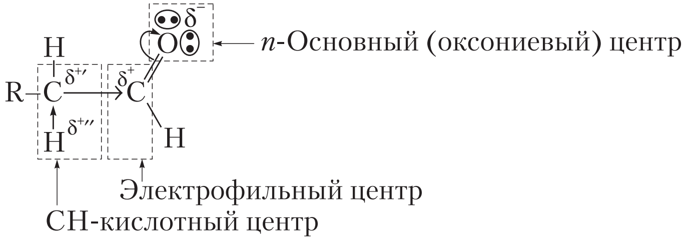
Рис. 8.1. Классификация альдегидов и кетонов

8.2. Электронное строение карбонильной группы. Реакционные центры альдегидов и кетонов

Атомы углерода и кислорода в карбонильной группе находятся в состоянии sp^2-гибридизации и связаны σ- и π-связями, т.е. двойной связью; π-связь образуется в результате перекрывания негибридных p_z-орбиталей атомов углерода и кислорода.

Атом кислорода находится в sp^2-гибридном состоянии, две его пары электронов занимают sp^2-гибридные орбитали, формируя основный центр. Высокая электроотрицательность атома кислорода способствует поляризации связи  и появлению на атоме углерода электрофильного центра. π-Связь менее прочная, она легко разрывается и обеспечивает протекание реакций присоединения. Таким образом, благодаря наличию электрофильного центра альдегиды и кетоны вступают в реакции нуклеофильного присоединения A_N.

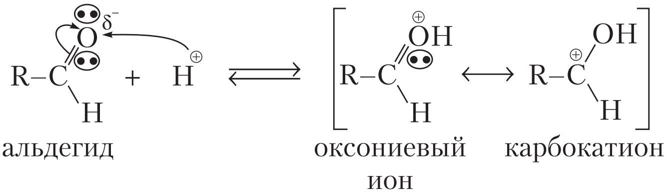
Реакционные центры в молекулах альдегидов:



Наличие электрофильного центра определяет возможность нуклеофильной атаки, основный центр является местом атаки кислот. Кроме того, альдегиды и кетоны, имеющие в α-положении по отношению к карбонильной группе хотя бы один атом водорода, проявляют свойства CH-кислот, так как атом водорода в α-положении обладает протонной подвижностью и может подвергаться атаке основания.

8.3. Реакции осно́вного центра

Основный оксониевый центр альдегидов проявляет слабые основные свойства (pK_b = 20–22). В присутствии сильных минеральных кислот образуются оксониевые ионы, которые можно представить в виде другой предельной структуры — карбокатиона:



Взаимодействие с кислотой (кислотный катализ) повышает электрофильность карбонильного атома углерода в связи с образованием карбокатиона, поэтому является необходимым этапом в реакциях карбонильных соединений со слабыми нуклеофилами.

Концентрация протонированной формы в 60–80 % H_2SO_4 составляет только 1 %, что подтверждает слабые основные свойства альдегидов и кетонов.

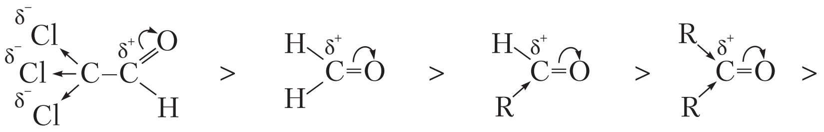
8.4. Реакции электрофильного центра

По электрофильному центру альдегидов и кетонов протекают реакции нуклеофильного присоединения (A_N). Легкость нуклеофильной атаки атома углерода карбонильной группы альдегида или кетона зависит от ряда факторов:

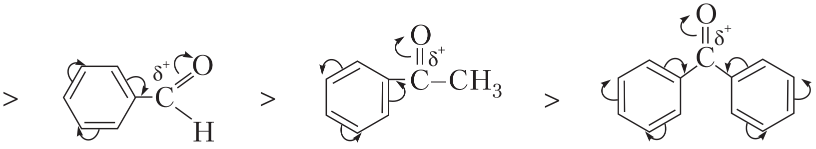
- величины эффективного положительного заряда на атоме углерода;
- пространственной доступности электрофильного центра;
- кислотно-основных свойств среды.

Реакции карбонильных соединений с сильными нуклеофилами протекают при комнатной температуре, в реакциях со слабыми нуклеофилами требуется кислотный или основный катализ.

С учетом электронных эффектов групп, связанных с электрофильным центром, величина δ^+ на нем убывает в следующем ряду:



$-I$(Cl–)/ЭА $\quad I$(H) = 0 $\quad +I$(R)/ЭД $\quad +I$(R)/ЭД

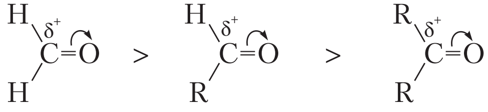


$+I\,(C_6H_5) + M(C_6H_5)$/ЭД

Уменьшение эффективного положительного заряда на атоме углерода электрофильного центра снижает реакционную способность альдегидов и кетонов в реакциях A_N.

Пространственная доступность атома углерода карбонильной группы уменьшается при замене атома водорода на более объемные заместители. Поэтому альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.

В представленном ряду



наблюдается уменьшение реакционной способности вследствие пространственной затрудненности атаки электрофильного центра нуклеофилом.

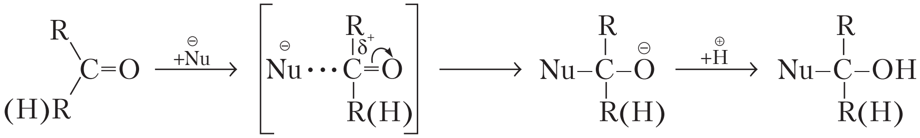
Кислотно-основные свойства среды влияют на скорость протекания реакции нуклеофильного присоединения.

Реакция A_N ионная, включает две стадии:

1-я стадия — атака нуклеофила с образованием тетраэдрического алкоголят-аниона (медленная стадия);

2-я стадия — стабилизация алкоголят-аниона за счет присоединения протона (иногда от молекулы воды) (быстрая стадия).

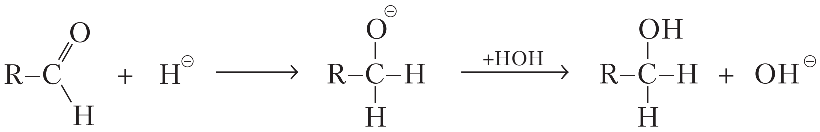
Механизм реакции A_N:



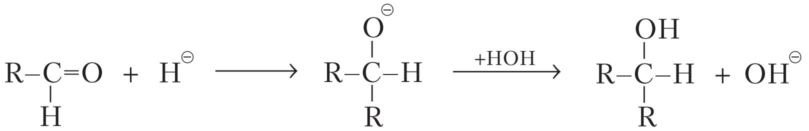
По приведенному механизму протекает ряд важных реакций альдегидов и кетонов (реакции восстановления, присоединения спиртов).

8.4.1. Реакции восстановления

Реакции восстановления осуществляются с помощью гидридов металлов (LiH, NaH, $LiAlH_4$, KBH_4), которые являются донорами гидрид-ионов (H^-), являющихся нуклеофилами. Альдегиды при этом восстанавливаются до первичных спиртов, кетоны — до вторичных:

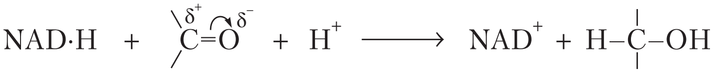


альдегид — алкоголят-анион — первичный спирт



кетон — алкоголят-анион — вторичный спирт

Аналогичные реакции протекают в клетках организма человека: в качестве донора H^--иона выступает никотинамидадениндинуклеотид восстановленный (NAD·H).

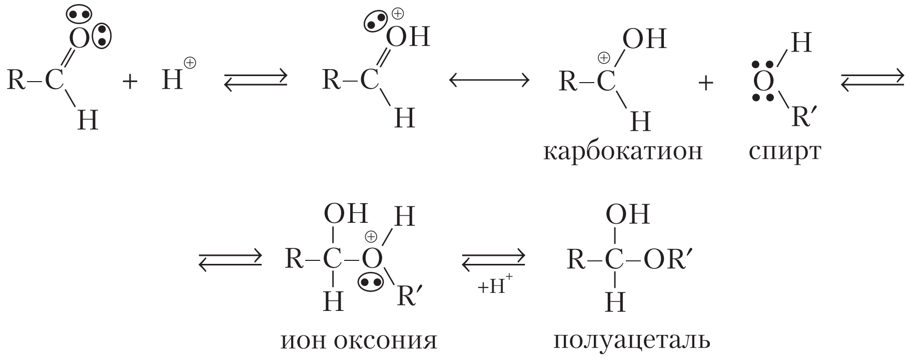


8.4.2. Присоединение спиртов

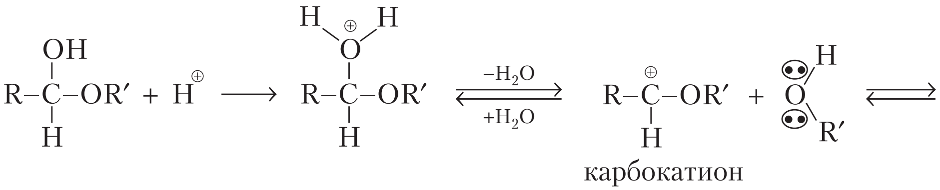
Оксосоединения могут присоединять одну или две молекулы спирта, образуя соответственно полуацетали и ацетали, кетоны образуют полукетали и кетали.

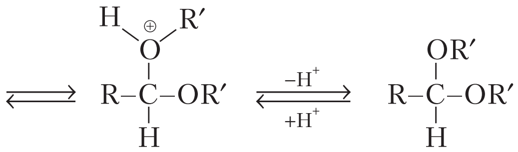
Полуацетали и полукетали можно рассматривать как моноэфиры, а ацетали и кетали как диэфиры двухатомных спиртов гем-строения (приставка *гем*- используется для обозначения положения двух одинаковых заместителей у одного атома углерода).

Ацетали и кетали, подобно простым эфирам, устойчивы к действию окислителей, восстановителей и оснований, поэтому реакция получения ацеталий (ацетализации) применяется для защиты оксо-группы в процессе органического синтеза. Наличие в полуацеталях при атоме углерода электроноакцепторной группы –OH способствует тому, что они, в отличие от простых эфиров, достаточно легко подвергаются кислотному гидролизу. При взаимодействии альдегидов со спиртами молекулы спирта выступают в роли молекулярных нуклеофильных реагентов. Однако вследствие высокой электроотрицательности атома кислорода спирты являются слабыми нуклеофилами, поэтому реакции присоединения спиртов протекают в присутствии кислотного катализатора, который активизирует электрофильный центр молекулы альдегида. Образование полуацеталя протекает по механизму A_N:



Образование ацеталя из полуацеталя протекает по механизму S_N1. Роль кислотного катализатора в данном случае заключается в превращении гидроксид-иона (плохо уходящая группа) в молекулу воды (хорошо уходящая группа):



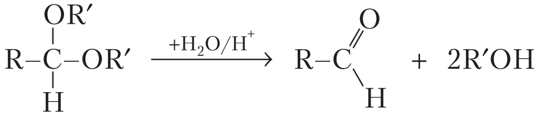


ион оксония ацеталь

Подобным образом при взаимодействии альдегидов с тиоспиртами образуются тиоацетали.

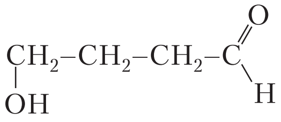
Реакция присоединения спиртов обратима, поэтому получить ацетали можно при избытке безводного спирта, в присутствии каталитического количества безводных сильных кислот (например, HCl). Чтобы сместить равновесие в сторону образования продукта реакции, воду из реакционной среды удаляют по мере образования в виде азеотропа с бензолом и спиртом ($t_{кип}$ = 64,9 °C).

Обратная реакция — гидролиз ацеталей — протекает в водной среде в присутствии кислотного катализатора. Механизм реакции гидролиза — обратный механизму получения ацеталей:



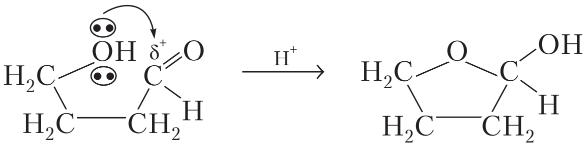
В щелочной среде ацетали устойчивы.

Биологически значимой является реакция получения циклических полуацеталей, которые образуются при наличии альдегидной и гидроксильной групп в молекуле одного гетерофункционального соединения, например 4-гидроксибутаналя:



4-гидроксибутаналь

В пространстве цепь из четырех атомов углерода может принимать клешневидную конформацию, что способствует сближению функциональных групп, которые будут вступать во внутримолекулярную реакцию A_N с образованием циклического полуацеталя:



4-гидроксибутаналь циклический полуацеталь

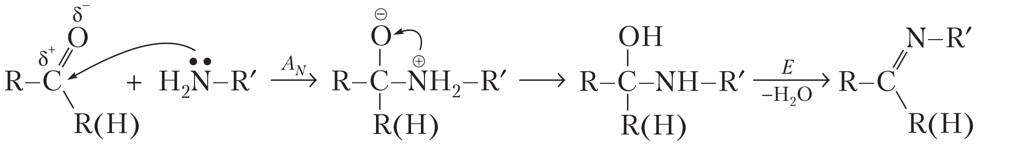
В виде циклических полуацеталей существуют моносахариды. За счет реакции ацетализации в организме идет детоксикация некоторых соединений, например фенолов, которые образуются при гидролизе лекарственных средств.

8.4.3. Реакции присоединения-отщепления

По электрофильному центру альдегидов и кетонов протекают реакции взаимодействия с аммиаком и его производными. Эти реакции имеют общее название — реакции присоединения-отщепления (A_N-E).

Аммиак и амины являются сильными нуклеофилами, поэтому не требуется активировать электрофильный центр за счет кислотного катализа. Механизм реакции присоединения-отщепления двухстадийный. На первой стадии образуется биполярный ион, который стабилизируется за счет внутримолекулярного переноса протона от атома азота к атому кислорода, превращаясь в аминоспирт (первая стадия — реакция A_N). На этом реакция не останавливается. Полученный аминоспирт является неустойчивым, так как содержит две электроноакцепторные группы (OH и NH_2) при одном атоме углерода. На второй стадии аминоспирт стабилизируется за счет отщепления молекулы воды (вторая стадия — реакция E), что в итоге приводит к образованию двойной связи >C=N–.

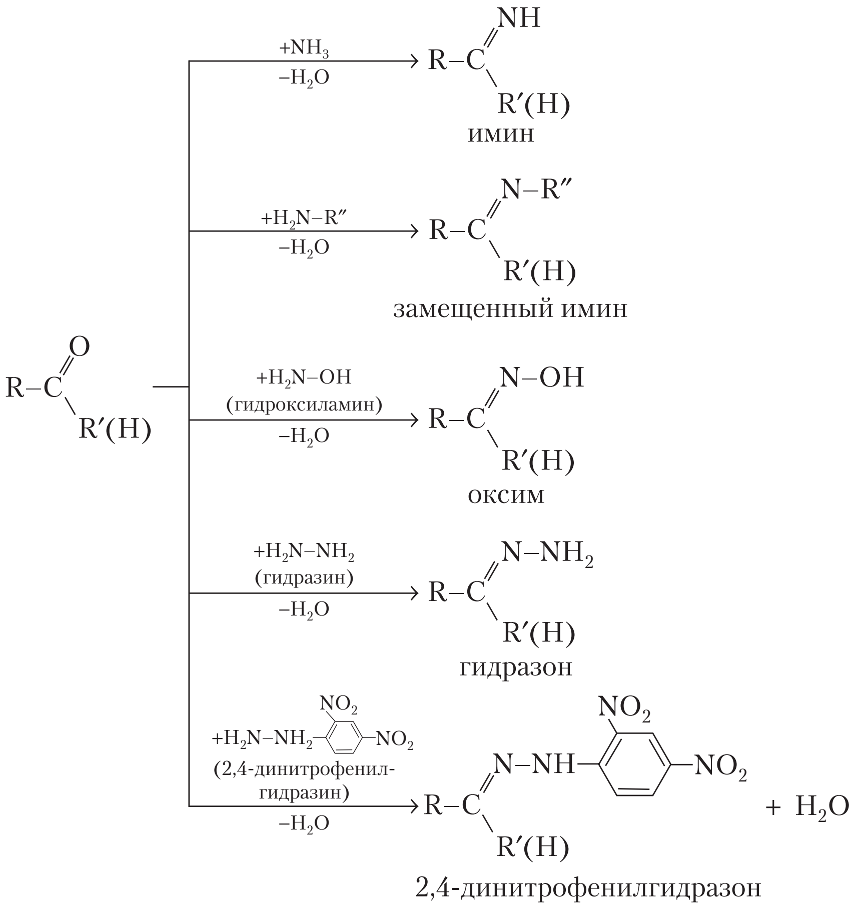
Механизм реакции A_N-E при взаимодействии кетонов (альдегидов) с аминами:



кетон (альдегид) — амин — биполярный ион — аминоспирт — замещенный имин (продукт реакции)

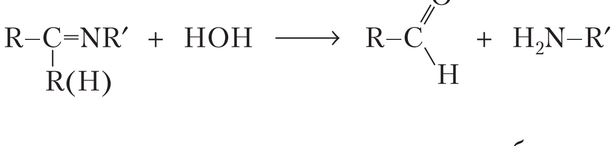
Если вместо углеводородного заместителя молекула альдегида (кетона) содержит R хотя бы один ароматический заместитель Ar, продукт реакции становится более устойчивым за счет формирования сопряженной системы. Полученные соединения называются основаниями Шиффа.

Схемы реакций A_N-E:



Реакции с арилгидразинами можно использовать для выделения и идентификации альдегидов и кетонов, поскольку продукты реакции (фенилгидразоны) представляют собой хорошо кристаллизующиеся вещества с разными температурами плавления.

Имины подвергаются гидролизу; алифатические имины гидролизуются легко, ароматические — трудно:

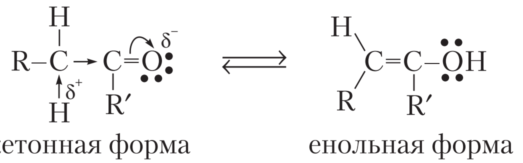


Реакция образования и гидролиза иминов имеет биологические аналоги в синтезе и метаболизме аминокислот в организме человека.

8.5. Реакции с участием CH-кислотного центра

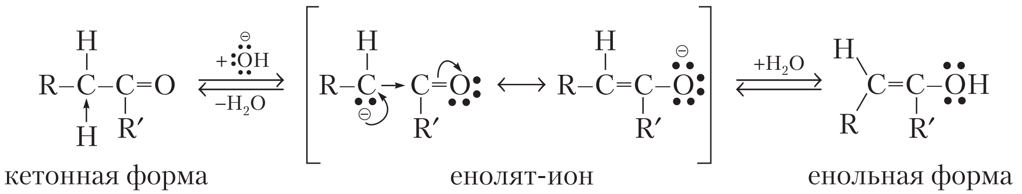
8.5.1. Енолизация

В молекулах альдегидов и кетонов, имеющих α-CH-кислотный центр, под действием оснований протекают процессы перехода из кетонной формы в енольную:

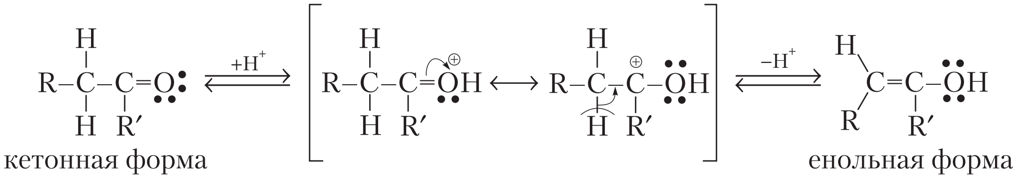


Кетонная и енольная формы являются изомерами, которые существуют в динамическом равновесии и различаются между собой положением атома водорода и двойной связи. Переход карбонильного соединения в енольную форму называется ***енолизацией***. Енолизация происходит за счет миграции протона. Такое явление называется динамической изомерией или ***таутомерией.*** В данном случае наблюдается ***кето-енольная таутомерия***.

Переход кетонной формы в енольную катализируют как основания, так и кислоты. В присутствии основного катализатора енолизация начинается с отрыва протона и образования енолят-иона:



В присутствии кислотного катализатора енолизация начинается с протонирования основного реакционного центра в карбонильной группе:

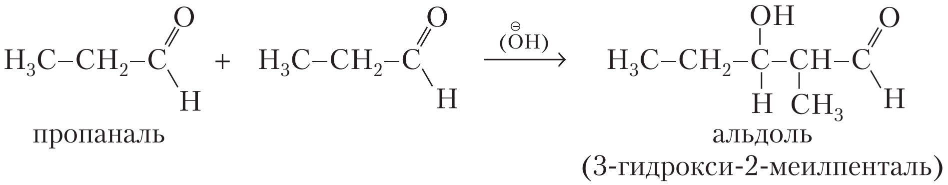


8.5.2. Альдольная конденсация

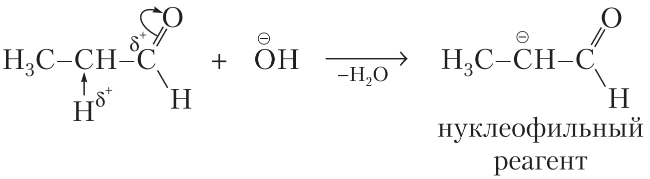
Енольные формы альдегидов и кетонов, или енолят-ионы, принимают участие в реакции ***альдольной конденсации***. Под действием оснований атом водорода α-CH-кислотного центра альдегидов отщепляется с образованием соответ-

ствующих карбанионов, выполняющих функции нуклеофилов. В результате взаимодействия образованных нуклеофилов с электрофильным центром альдегидов или кетонов происходят реакции конденсации, т.е. реакции, приводящие к удлинению углеродного скелета за счет соединения простых молекул в более сложную. Так, альдегиды вступают в реакцию альдольной конденсации в присутствии каталитических количеств оснований или кислот.

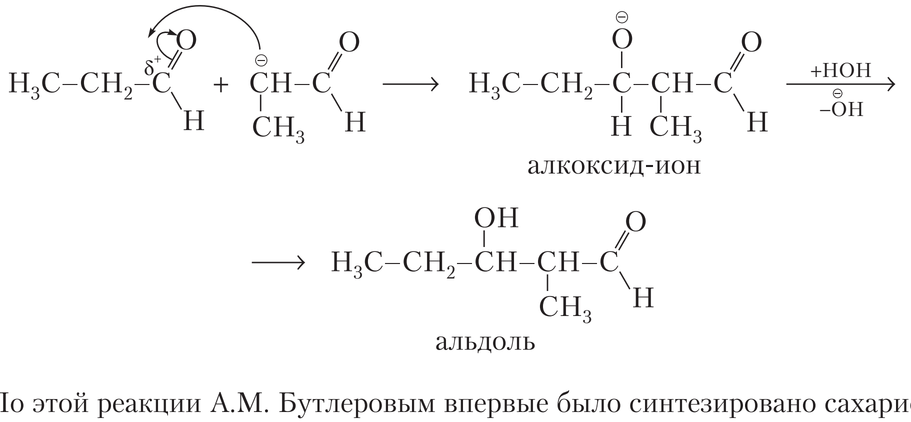
Рассмотрим реакцию альдольной конденсации в присутствии основного катализатора. В эту реакцию вступают альдегиды, имеющие α-CH-кислотный центр, например пропаналь:



Основный катализ:



Механизм реакции A_N:



По этой реакции А.М. Бутлеровым впервые было синтезировано сахаристое вещество. Биологические аналоги реакции альдольной конденсации — синтез гидроксикарбонильных соединений, например нейраминовой и лимонной кислот.

Реакции альдольного присоединения обратимы. Обратный процесс называется альдольным расщеплением. По такому типу в организме человека протекают, например, реакции расщепления 1,6-дифосфат-α-*D*-фруктофуранозы на две триозы, серина — на глицин и формальдегид.

8.5.3. Галоформные реакции

Реакции взаимодействия соединений, молекулы которых содержат метилкетонный фрагмент, с галогенами (Cl_2, Br_2, I_2) в концентрированном растворе щелочи приводят к образованию тригалогенметилкетонов, расщепляющихся щелочью на соль карбоновой кислоты и галоформ.

Реакцию образования иодоформа называют ***иодоформной пробой*** и используют для идентификации метилкетонов.

Реакция протекает в щелочной среде по следующей схеме:

$$I_2 + 2NaOH \rightarrow NaOI + NaI + H_2O$$

$$H_3C{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_3 + 3NaOI \xrightarrow[-3NaOH]{} \left[H_3C{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CI_3\right] \longrightarrow H_3C{-}C\begin{matrix}{/\!\!/}O\\ \backslash ONa\end{matrix} + \underset{\text{иодоформ}}{CHI_3\downarrow}$$

Появление желтовато-белого осадка иодоформа с характерным резким запахом иода свидетельствует о присутствии в растворе метилкетона, уксусного альдегида либо других соединений, способных окисляться в указанных условиях с образованием метилкетонного фрагмента (этанол и вторичные спирты строения $R{-}\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{C}H{-}CH_3$).

8.6. Реакции полимеризации

Реакции полимеризации характерны в основном для альдегидов. Так, при хранении формалина (40%-ный раствор формальдегида в воде) образуется белый осадок полимера формальдегида (n = 8–10) — параформа:

$$nCH_2{=}O + H_2O \rightarrow \underset{\text{параформ}}{HO{-}(CH_2{-}O)_n{-}H}$$

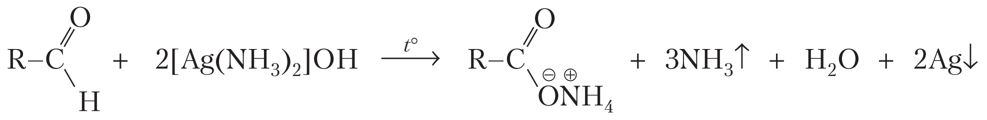
При полимеризации безводного формальдегида под действием катализаторов образуется полиформальдегид $(CH_2O)_n$, отличающийся от параформа степенью полимеризации ($n \approx 1000$), высокой стабильностью и прочностью.

При нагревании с минеральными кислотами полимеры альдегидов распадаются на исходные продукты. Формалин, содержащий для стабилизации 5–15 % метанола, используется как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов.

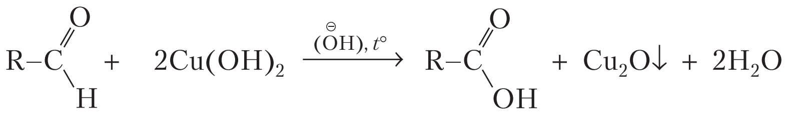
8.7. Реакции окисления

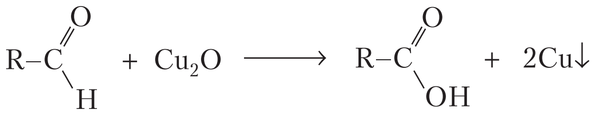
Альдегиды относятся к наиболее легко окисляющимся органическим соединениям. Их превращение в карбоновые кислоты происходит под действием таких мягких окислителей, как аммиачный раствор гидроксида серебра (реактив Толленса) или щелочной раствор комплексных соединений меди (II) с органическими кислотами (реактив Фелинга). Обе реакции используются в качественном анализе для обнаружения альдегидной группы:

❒ реакция «серебряного зеркала» сопровождается образованием блестящего налета серебра на стенках пробирки:



❒ реакция «медного зеркала» приводит к образованию осадка красного цвета (Cu_2O) или блестящего налета меди на стенках пробирки:



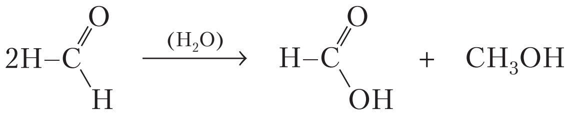


Последняя реакция под названием пробы Троммера используется в клинической лабораторной практике для обнаружения глюкозы (альдогексозы) в моче при диагностике сахарного диабета.

Окисление кетонов протекает в более жестких условиях в присутствии сильных окислителей в кислой или щелочной среде, сопровождается разрывом углерод-углеродных связей и образованием смеси карбоновых кислот. Согласно ***правилу Попова***, разрыв цепочки углеродных атомов происходит преимущественно так, что карбонильная группа остается с меньшим радикалом.

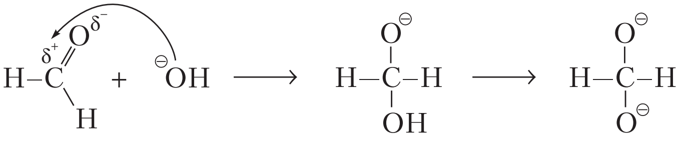
Альдегиды, не имеющие СН-кислотного центра, в щелочной среде (иногда и в нейтральной) вступают в реакцию самоокисления-самовосстановления (реакция диспропорционирования, дисмутации, Канниццаро). В результате этой реакции одна молекула альдегида восстанавливается (присоединяет гидрид ион) за счет окисления другой молекулы альдегида.

Формальдегид может диспропорционировать даже в водных растворах, поэтому при длительном хранении водные растворы формальдегида приобретают кислую реакцию:

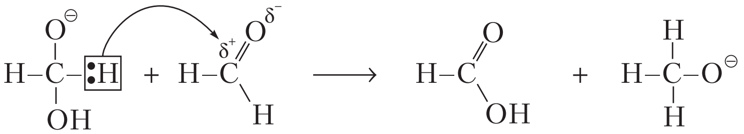


формальдегид — муравьиная кислота — метиловый спирт

Механизм реакции диспропорционирования метаналя в щелочной среде (60%-ный раствор щелочи):

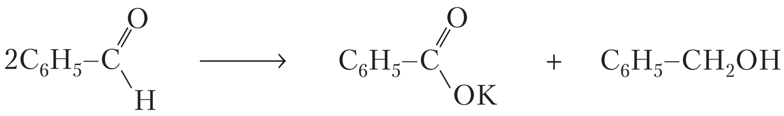


метаналь — метоксид-анион — диоксид-анион



метоксид-анион — метаналь — метановая кислота — метилат-анион

Бензальдегид также вступает в реакцию диспропорционирования в щелочной среде (50%-ный раствор KOH):

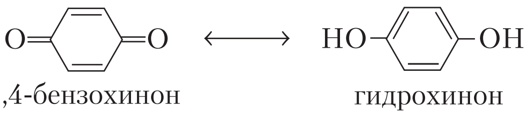


бензальдегид — бензоат калия — бензиловый спирт

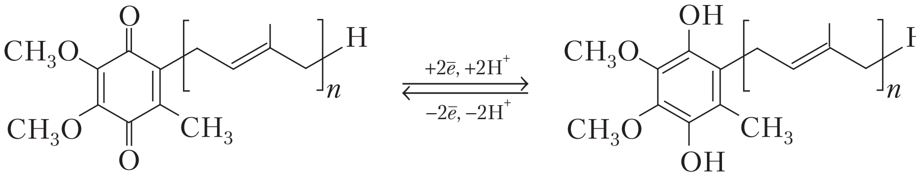
8.8. Хиноны

Хиноны — окрашенные (*п*-хинон — желтое, *о*-хинон — красное) возгоняющиеся при нагревании кристаллические вещества с резким запахом. Они очень активны химически.

Хиноны — сильные окислители. Принимая два электрона и два протона, они восстанавливаются до соответствующих гидрохинонов:



Система хинон — гидрохинон участвует в процессе биологического окисления — убихинон (кофермент Q). Убихиноны присутствуют в клеточных мембранах и принимают участие в окислительно-восстановительных процессах. С химической точки зрения эти соединения являются производными *п*-бензохинона, содержащими изопреноидную боковую цепь, которая может содержать от 6 до 10 изопреновых звеньев. Кроме того, в хиноновом кольце присутствуют две метоксигруппы, а рядом с изопреновой боковой цепью — метильная группа. Функционирование убихинонов в организме базируется на их способности легко и обратимо превращаться в восстановленные формы, что обусловливает их способность к переносу электронов:



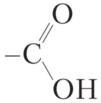
убихинон ($n = 6–10$)
окисленная форма

восстановленная форма

Коэнзим Q10, под названием «кудесан», применяется как лекарственное средство, улучшающее метаболизм сердечной мышцы, уменьшающее гипоксические повреждения тканей и оказывающее антиоксидантное действие.

ГЛАВА 9. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

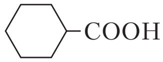
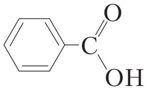
9.1. Классификация карбоновых кислот

Карбоновые кислоты — это соединения, содержащие карбоксильную группу 

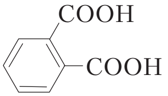
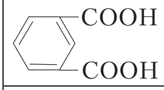
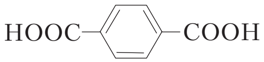
По количеству карбоксильных групп карбоновые кислоты классифицируют на моно-, ди- и трикарбоновые, по характеру углеродного скелета — на алифатические и ароматические (табл. 9.1).

Таблица 9.1

Некоторые представители карбоновых кислот

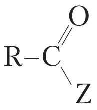
Структурная формула	Название
Монокарбоновые кислоты алифатические	
H–COOH	Метановая (муравьиная)
$H_3C–COOH$	Этановая (уксусная)
$H_3C–CH_2–COOH$	Пропановая (пропионовая)
$H_3C–(CH_2)_2–COOH$	Бутановая (масляная)
$H_3C–(CH_2)_3–COOH$	Пентановая (валериановая)
$H_3C–(CH_2)_4–COOH$	Гексановая (капроновая)
$H_3C–(CH_2)_5–COOH$	Гептановая (энантовая)
$H_3C–(CH_2)_6–COOH$	Октановая (каприловая)
$H_3C–(CH_2)_7–COOH$	Нонановая (пеларгоновая)
$H_3C–(CH_2)_8–COOH$	Декановая (каприновая)
$H_3C–(CH_2)_{10}–COOH$	Додекановая (лауриновая)
$H_3C–(CH_2)_{12}–COOH$	Тетрадекановая (миристиновая)
	Циклогексанкарбоновая
Монокарбоновые кислоты ненасыщенные	
$H_2C=CH–COOH$	Пропеновая (акриловая)
Монокарбоновые кислоты ароматические	
	Бензойная

Окончание табл. 9.1

Структурная формула	Название
Дикарбоновые кислоты алифатические	
HOOC–COOH	Этандиовая (щавелевая)
$HOOC–CH_2–COOH$	Пропандиовая (малоновая)
$HOOC–CH_2–CH_2–COOH$	Бутандиовая (янтарная)
Дикарбоновые кислоты ненасыщенные	
HOOC–CH=CH–COOH	Бутендиовая (*цис*-изомер — малеиновая, *транс*-изомер — фумаровая)
Дикарбоновые кислоты ароматические	
	Фталевая
	Изофталевая
	Терефталевая

Примечание. В скобках даны тривиальные названия кислот, которые разрешены номенклатурой ИЮПАК.

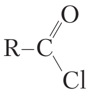
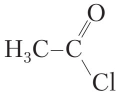
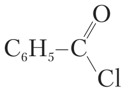
Производные карбоновых кислот, которые образуются при замещении гидроксильной группы, имеют общую формулу



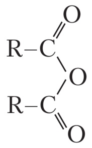
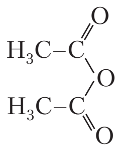
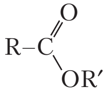
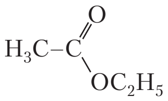
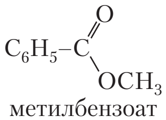
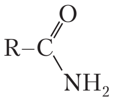
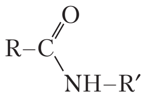
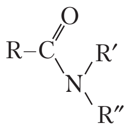
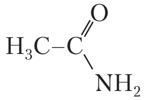
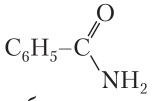
где Z = –Hal, –OCOR, –OR, $–NH_2$ (табл. 9.2).

Таблица 9.2

Некоторые функциональные производные карбоновых кислот

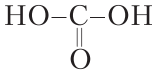
Название	Общая формула	Отдельные представители
Хлорангидриды		 метаноилхлорид (ацетилхлорид)  бензоилхлорид

Окончание табл. 9.2

Название	Общая формула	Отдельные представители
Ангидриды		 этанангидрид (уксусный ангидрид)
Сложные эфиры		 этилэтаноат (этилацетат)  метилбензоат
Амиды	  	 этанамид (ацетамид)  бензамид

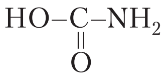
Уреидами кислот называются производные карбоновых кислот, у которых гидроксил карбоксильной группы замещен на остаток мочевины.

Мочевина является полным амидом угольной кислоты. Угольную кислоту можно рассматривать как гидроксикислоту (гидроксиметановая) и как двухосновную карбоновую кислоту

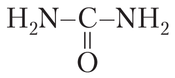


Угольная кислота и ее производные — гидрокарбонаты — выполняют важные функции в организме. Так, буферная система, образованная гидрокарбонат-ионом (HCO_3^-) и недиссоциированными молекулами угольной кислоты, играет важную роль в регуляции постоянства pH крови и в транспорте кислорода и диоксида углерода в крови, легких и тканях.

Угольная кислота как двухосновная может образовывать неполные и полные амиды:

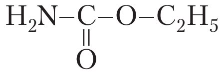


карбаминовая кислота
(неполный амид)



карбамид (мочевина)
(полный амид)

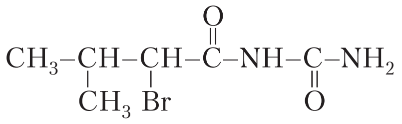
Эфиры карбаминовой кислоты называются ***уретанами***, а более сложные — карбаматами. Так, этилуретан — этиловый эфир карбаминовой кислоты — применяется в качестве успокаивающего и снотворного средства:



этилуретан

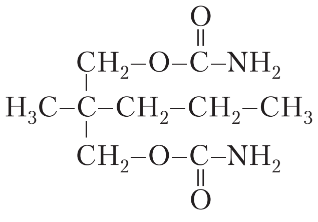
Мочевина, являясь конечным продуктом азотистого обмена в организме человека, образуется, в основном в печени, из CO_2 и NH_3 и выводится из организма почками.

Уреид α-бромизовалерьяновой кислоты (бромизовал) применяют в медицинской практике в качестве успокаивающего и снотворного средства:



бромизовал

Дикарбамат 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3 (андаксин, мепробамат) обладает успокаивающим, снотворным, снимающим чувство угнетения и напряжения действием:



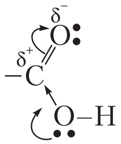
андаксин

Кислоты образуют и другие функциональные производные, которые получаются замещением атома водорода карбоксильной группы (как в солях) или замещением карбоксильного кислорода.

9.2. Электронное строение карбоксильной группы. Реакционные центры карбоновых кислот

Карбоксильная группа состоит из двух более простых групп — карбонильной ($>C=O$) и гидроксильной (–OH), связанных σ-связью. В результате взаимного влияния этих групп друг на друга через индуктивный и мезомерный эффекты формируется структура с новыми качествами — карбоксильная группа.

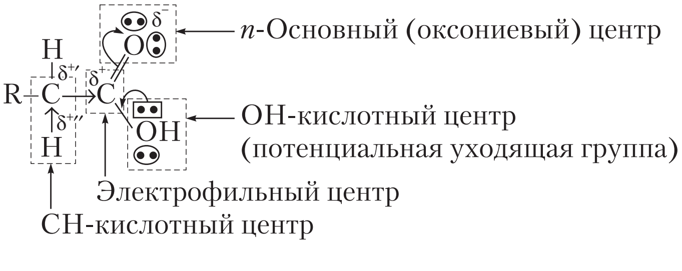
Атом углерода и атомы кислорода в карбоксильной группе находятся в состоянии sp^2-гибридизации и взаимодействуют, образуя плоскую (копланарную) трехцентровую сопряженную систему. p_z-Орбиталь атома кислорода гидроксильной группы, имеющая пару электронов, вступает в сопряжение с π-связью карбонильной группы, что приводит к p,π-сопряжению:



Образование общей p-π-сопряженной системы приводит к потере индивидуальности карбонильной и гидроксильной групп. В образовавшейся сопряженной системе группа OH проявляет +*M*-эффект. Это приводит к еще большему смещению электронной плотности в группе OH к кислороду, увеличению подвижности водорода и усилению кислотных свойств. Одновременно еще больше уменьшается частичный положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы. В результате в молекулах у карбоновых кислот частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода меньше, чем у альдегидов и кетонов, что снижает активность карбоновых кислот в реакциях с нуклеофильными реагентами. Однако при этом легче происходит замещение гидроксильной группы. Поэтому карбоновые кислоты вступают в реакции нуклеофильного замещения (S_N), а не присоединения.

Сама карбоксильная группа проявляет отрицательный индуктивный эффект, что приводит к формированию на соседнем α-углеродном атоме частичного положительного заряда и возникновению CH-кислотного центра.

Таким образом, в молекуле карбоновой кислоты можно прогнозировать наличие следующих реакционных центров:

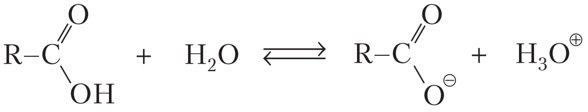


Поляризация связей в карбонильной группе приводит к появлению эффективного положительного заряда на атоме углерода — электрофильного центра. Кроме электрофильного центра, в молекулах карбоновых кислот имеются слабый основный и два кислотных центра: сильный OH-кислотный и слабый CH-кислотный.

9.3. Кислотно-осно́вные свойства карбоновых кислот

Кислотные свойства у карбоновых кислот выражены наиболее сильно среди всех органических кислот (сравните K_a(R–COOH) = 10^{-5}, K_a(R–OH) = 10^{-16}–10^{-18}). Однако, по сравнению с неорганическими кислотами, они достаточно слабые (например, K_a(HCl) = 10^7).

В водном растворе молекулы карбоновых кислот существуют в равновесии с карбоксилат-анионами и ионами водорода (pH < 7). По изменению окраски индикатора можно судить о наличии кислоты в растворе, что позволяет использовать реакцию диссоциации для качественного обнаружения растворимых в воде карбоновых кислот:



карбоновая кислота — карбоксилат-анион

9.3.1. Характеристика кислотных свойств карбоновых кислот

Выраженность кислотных свойств карбоновых кислот определяется стабильностью образующегося карбоксилат-аниона, стабилизация которого осуществляется за счет *p*-π-сопряжения:

В результате *p*-π-сопряжения отрицательный заряд равномерно распределяется между атомами кислорода (длина обеих связей C–O одинаковая и равна 0,127 нм).

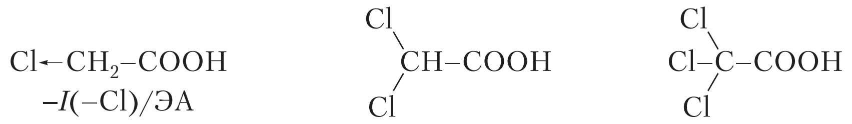
Стабильность аниона определяется делокализацией отрицательного заряда и увеличивается в присутствии электроноакцепторов. Наличие электроноакцептора усиливает кислотные свойства, поэтому дикарбоновые кислоты проявляют более сильные кислотные свойства, чем монокарбоновые. Так, щавелевая кислота (pK_a = 1,2) сильнее уксусной (pK_a = 4,75).

Одна группа –COOH по отношению к другой является электроноакцептором:

$-M$(–COOH)/ЭА
$-I$(–COOH)

Стабильность аниона уменьшается →

Кислотность алифатических карбоновых кислот зависит от природы радикала. Электроноакцепторные заместители (например, атомы хлора) в радикале молекулы карбоновой кислоты усиливают кислотные свойства:



$-I$(–Cl)/ЭА

pK_a	2,9	1,3	0,7

Увеличение кислотности →

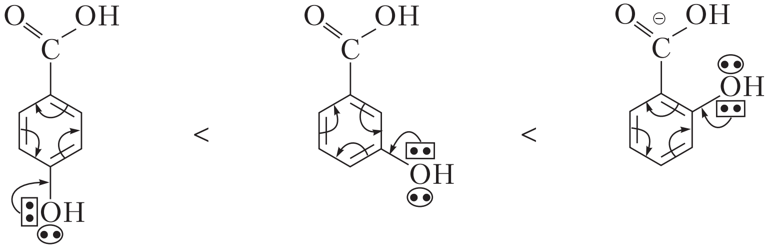
электронодонорные (например, Alk) — понижают:

	H–COOH	CH_3→COOH $-I(-CH_3)$/ЭД	CH_3–CH_2–COOH
pK_a	3,75	4,75	4,87

Уменьшение кислотности →

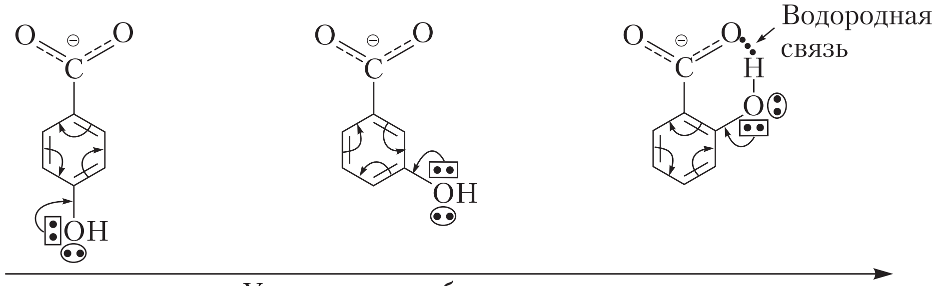
Кислотность бензойной кислоты (pK_a = 4,1) меньше кислотности муравьиной (pK_a = 3,75), но больше — уксусной (pK_a = 4,75) и других алифатических карбоновых кислот. Это можно объяснить более сильным электроноакцепторным влиянием фенила по сравнению с алкильным радикалом.

Электроноакцепторные заместители в *мета-* и *пара-*положениях ароматического ядра повышают кислотность:



	п-гидроксибензойная кислота	<	*м*-гидроксибензойная кислота	<	*о*-гидроксибензойная кислота
pK_a	4,58		4,08		2,98

так как способствуют делокализации отрицательного заряда и стабилизации карбоксилат-аниона:



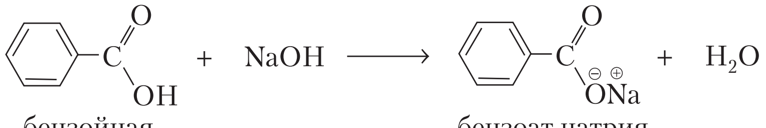
Увеличение стабильности аниона

Электронодонорные заместители в *пара*-положении понижают кислотность. Заместители в *орто*-положении повышают кислотность независимо от того, являются они электронодонорами или электроноакцепторами, проявляя так называемый орто-эффект.

Орто-эффект связан с пространственным влиянием заместителя в *орто*-положении либо с возможностью образования внутримолекулярных водородных связей. *Орто*-эффект легко прослеживается в ряду *орто*-, *мета*- и *пара*-гидроксибензойных кислот.

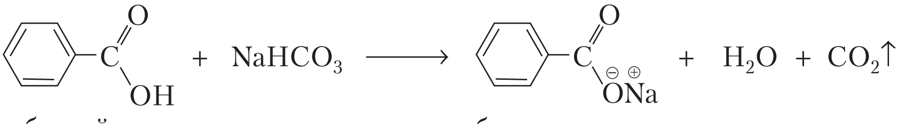
9.3.2. Реакции солеобразования

Кислотные свойства карбоновых кислот проявляются в реакциях солеобразования — взаимодействия с основаниями и солями. Плохо растворимые в воде карбоновые кислоты растворяются в присутствии щелочей с образованием солей ионного строения. Поэтому растворение в растворах KOH или NaOH является качественной пробой на нерастворимые в воде карбоновые кислоты:



бензойная кислота (осадок) — бензоат натрия (раствор)

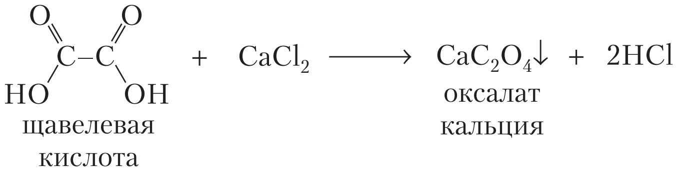
В отличие от фенолов, карбоновые кислоты реагируют с гидрокарбонатом натрия:



бензойная кислота (осадок) — бензоат натрия (раствор)

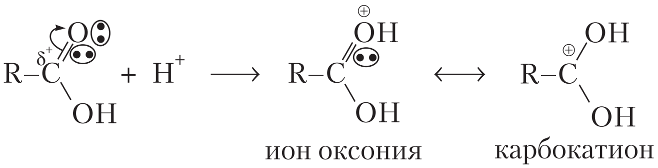
Реакция сопровождается выделением пузырьков газа (CO_2) и используется для качественного определения карбоновых кислот.

Качественной пробой на щавелевую кислоту служит образование белого осадка оксалата кальция (CaC_2O_4) при взаимодействии кислоты с хлоридом кальция:



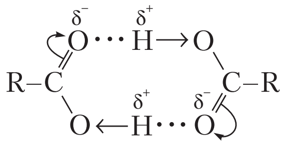
9.3.3. Реакции осно́вного центра

Основные свойства атома кислорода карбонильной группы выражены крайне слабо. Однако под действием сильных минеральных кислот карбоновые кислоты образуют ионы оксония, которые могут быть представлены двумя предельными структурами:



Такая реакция имеет место при кислотном катализе в процессе реакций S_N. Роль кислотного катализа в этом случае заключается в увеличении силы электрофильного центра.

Так как кислотные и основные центры входят в состав одной молекулы, то возможно образование межмолекулярных водородных связей. Межмолекулярная ассоциация в карбоновых кислотах, в отличие от спиртов, имеет регулярный характер; в жидких кислотах образуют димеры, в которых две молекулы кислоты связаны между собой водородными связями:

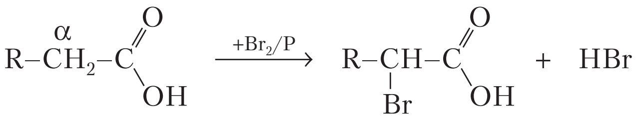


В парах и водных растворах димеры распадаются. За счет образования водородных связей с молекулами воды низшие карбоновые кислоты (C_1–C_4) — подвижные жидкости, неограниченно растворяются в ней. С увеличением длины

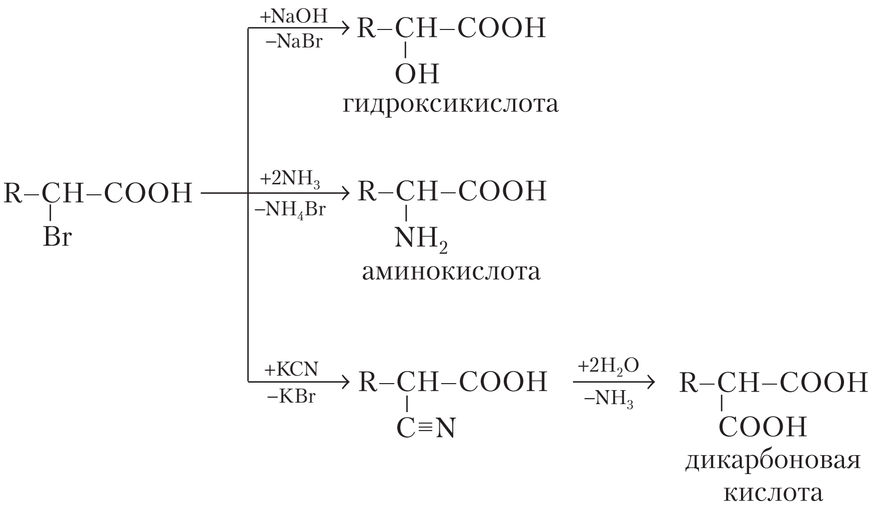
углеводородного радикала (C_5–C_9) растворимость карбоновых кислот (маслянистых жидкостей) в воде уменьшается. Высшие карбоновые кислоты (начиная с C_{10}) — это практически нерастворимые в воде твердые вещества.

9.3.4. Реакции СН-кислотного центра

Галогенирование. Карбоновые кислоты и их функциональные производные проявляют СН-кислотность по α-углеродному атому и способны к енолизации. В присутствии очень сильных оснований можно получить енолят-ионы, которые проявляют себя как сильные нуклеофильные реагенты. Через образование енольной формы по СН-кислотному центру карбоновых кислот протекает реакция ***Гелля — Фольгарда — Зелинского*** — реакция селективного α-галогенирования насыщенных карбоновых кислот под действием хлора или брома в присутствии красного фосфора:

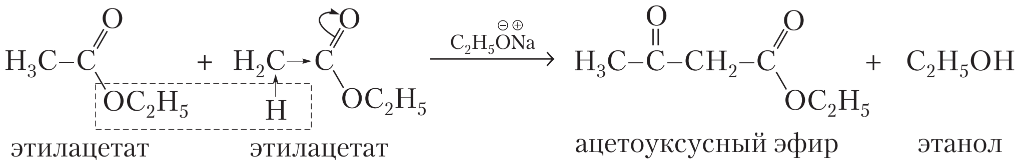


Из α-галогенокарбоновых кислот можно синтезировать ряд биологически важных соединений: гидрокси-, амино- и дикарбоновые кислоты:



Сложноэфирная конденсация. С участием СН-кислотного центра сложных эфиров карбоновых кислот протекают реакции ***сложноэфирной конденсации Кляйзена***. Эта реакция характерна для сложных эфиров, содержащих не менее двух атомов водорода в α-положении; протекает под действием сильных оснований, способствующих ионизации эфиров как слабых СН-кислот, и приводит

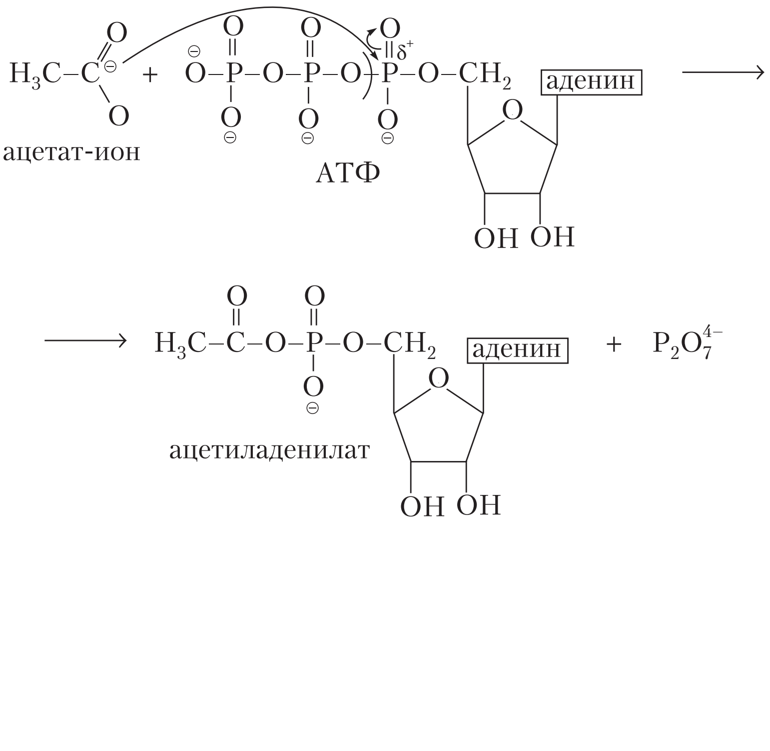
к получению эфиров β-оксокарбоновых кислот. Так, например, продуктом сложноэфирной конденсации этилацетата является ацетоуксусный эфир:



Нуклеофильные свойства карбоксилат-ионов. Карбоксилат-ионы хотя и проявляют нуклеофильные свойства за счет наличия отрицательного заряда, однако являются слабыми основаниями (снижено сродство к протону водорода). Так, соли карбоновых кислот вступают в реакции нуклеофильного замещения с алкилгалогенидами в качестве нуклеофильных реагентов:

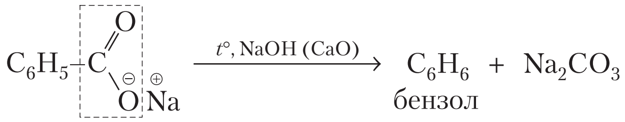
$$\underset{\text{бромэтан}}{H_3C{-}CH_2{-}Br} + \underset{\text{ацетат натрия}}{CH_3CO\overset{\ominus}{O}\overset{\oplus}{Na}} \xrightarrow{t^\circ} \underset{\text{этилацетат}}{H_3C{-}CH_2{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}CH_3} + NaBr$$

Примером проявления нуклеофильных свойств карбоксилат-иона *in vivo* может служить образование замещенных ацетилфосфатов в результате расщепления связи Р–О в аденозинтрифосфате (АТФ) под действием ацетат-иона (нуклеофильное замещение у атома фосфора):



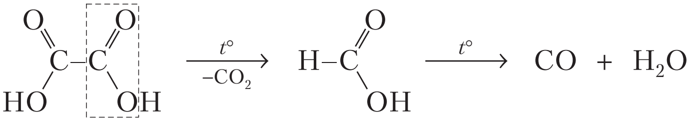
9.4. Декарбоксилирование

Декарбоксилирование — это элиминирование карбоксильной группы в виде диоксида углерода (CO_2). Способность к отщеплению CO_2 обнаружена как у карбоновых кислот, так и у карбоксилат-ионов. Декарбоксилирование солей незамещенных монокарбоновых кислот происходит при их нагревании с натронной известью:

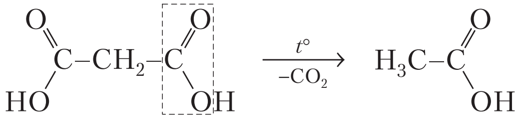


бензоат натрия → бензол

Декарбоксилирование протекает легче при наличии у α-углеродного атома электроноакцепторной группы, способствующей элиминированию CO_2. Поэтому декарбоксилирование первых двух представителей гомологического ряда дикарбоновых кислот протекает легко:



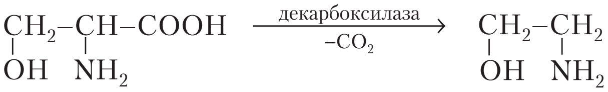
щавелевая кислота → муравьиная кислота



малоновая кислота → уксусная кислота

При увеличении длины цепи атомов углерода и удалении электроноакцептора способность к декарбоксилированию уменьшается.

В организме человека большое значение имеют реакции ферментативного декарбоксилирования α- и β-оксокислот, а также α-аминокислот:



серин → 2-аминоэтанол

9.5. Реакции электрофильного центра

По электрофильному центру карбоновых кислот идут реакции нуклеофильного замещения (S_N), которые характерны не только для карбоновых кислот, но и для их функциональных производных. К реакциям S_N относятся реакции получения функциональных производных карбоновых кислот и их гидролиза, а также реакции взаимопревращений функциональных производных карбоновых кислот.

9.5.1. Реакции ацилирования

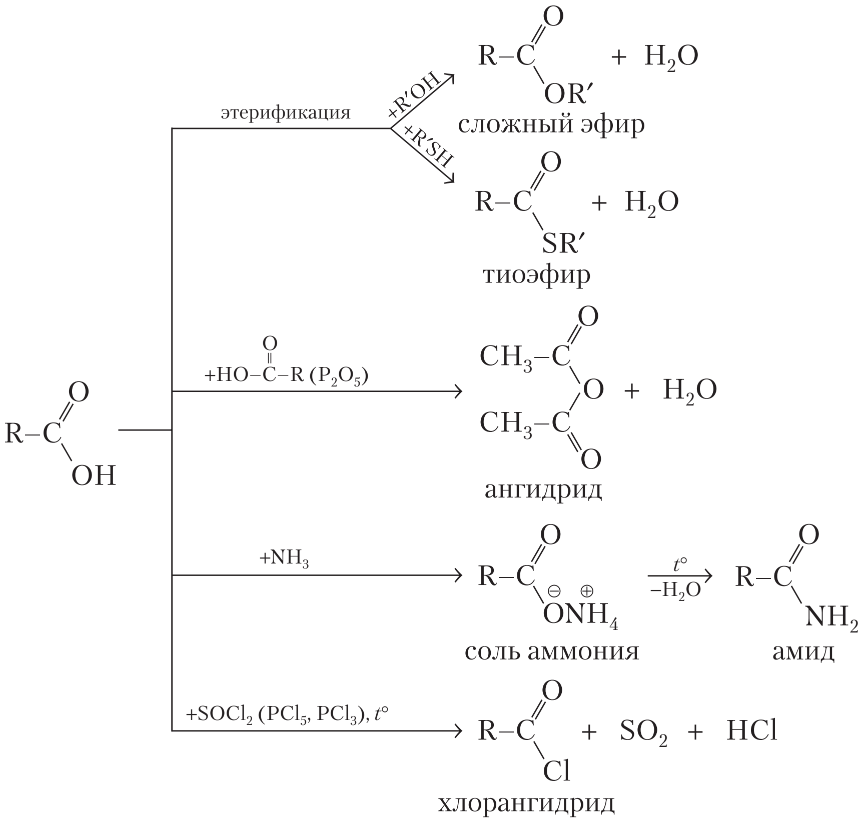
Реакции получения и взаимопревращений функциональных производных карбоновых кислот называют реакциями ***ацилирования***, так как продукты этих реакций всегда содержат группу $R{-}C{\overset{O}{\diagup\!\!\diagup}}\!\diagdown$, т.е. ацил — остаток молекулы карбоновой кислоты без гидроксильной группы. Ацильные остатки различных кислот имеют свои названия:

$H{-}\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}{-}$	$CH_3{-}\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}{-}$	$C_2H_5{-}\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}{-}$	$C_3H_7{-}\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}{-}$
метаноил (формил)	этаноил (ацетил)	пропаноил (пропионил)	бутаноил (бутирил)

В зависимости от строения субстрата и силы нуклеофильного реагента реакции S_N могут протекать в присутствии катализаторов или без них. В условиях кислотного катализа при взаимодействии спиртов и карбоновых кислот нуклеофильная атака молекулой спирта карбонильного атома углерода приводит к образованию сложных эфиров. Тиолы в этих условиях образуют тиоэфиры.

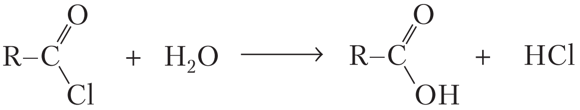
При нагревании в присутствии дегидратирующих веществ происходит отщепление молекулы воды от двух молекул кислоты, что приводит к образованию ангидридов кислот. При комнатной температуре карбоновые кислоты взаимодействуют с аммиаком с образованием аммониевых солей, которые при нагревании превращаются в амиды карбоновых кислот. При взаимодействии карбоновых кислот с неорганическими галогенидами (PCl_5, PCl_3, $SOCl_2$) образуются галоидацилы, или галогенангидриды карбоновых кислот. Наиболее часто используют хлорангидриды, которые получают при взаимодействии карбоновых кислот с тионилхлоридом ($SOCl_2$), поскольку в реакции образуются побочные газообразные продукты, легко удаляемые из реакционной смеси.

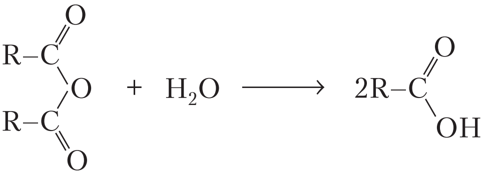
Схемы реакций получения функциональных производных кислот:

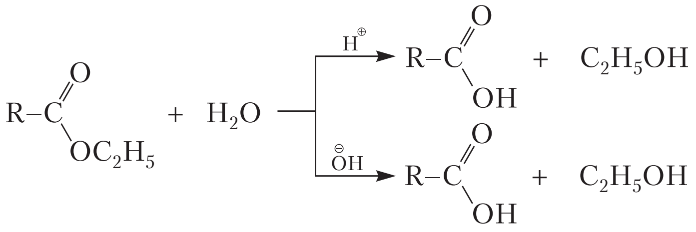


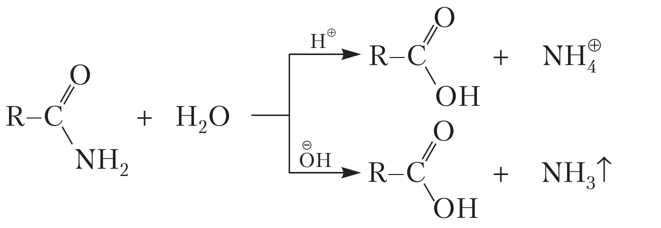
Характерными для функциональных производных карбоновых кислот являются *реакции гидролиза* — реакции с участием молекул воды, приводящие к образованию карбоновых кислот.

Галогенангидриды гидролизуются с высокой скоростью без катализаторов, поэтому их следует хранить в герметичной упаковке, исключающей доступ влаги из воздуха. Другие функциональные производные карбоновых кислот подвергаются гидролизу в присутствии кислотных или основных катализаторов:









Реакционная способность карбоновых кислот и их производных в S_N-реакциях. Определяется рядом факторов:

❒ нуклеофильностью атакующего реагента;

❒ величиной эффективного положительного заряда на атоме углерода электрофильного центра;

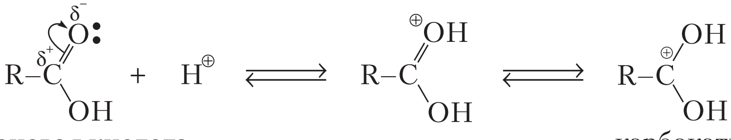
❒ стабильностью уходящей группы — нуклеофуга (стабильным является нуклеофуг с делокализованым отрицательным зарядом; слабое основание);

❒ пространственными затруднениями для атаки нуклеофила.

Чем сильнее нуклеофильность атакующего реагента, больше величина δ^+ на атоме углерода субстрата, стабильнее уходящая группа и меньше пространственные затруднения для атаки нуклеофила, тем выше скорость S_N-реакций.

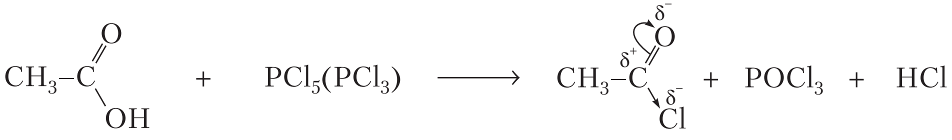
Увеличение реакционной способности карбоновых кислот в S_N-реакциях осуществляется путем повышения электрофильности атома углерода карбоксильной группы, что достигается:

❒ использованием кислотного катализа:



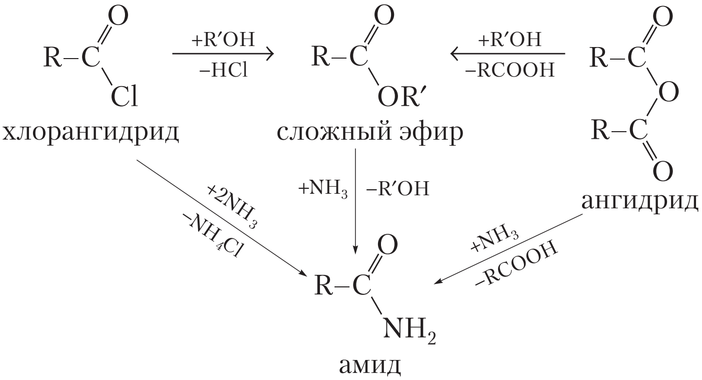
карбоновая кислота карбокатион

❒ введением в карбоксильную группу более сильных, чем гидроксильная группа, электроноакцепторов, например галогенов:

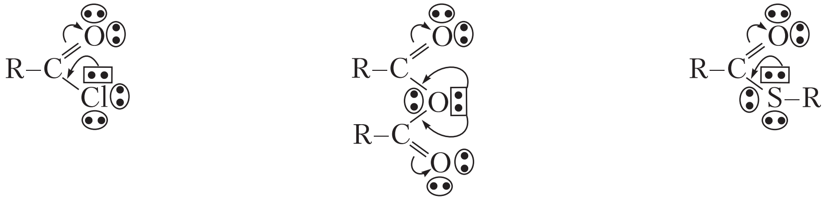


уксусная кислота хлорид фосфора галоидацил

Реакции взаимопревращения функциональных производных карбоновых кислот часто применяют для получения их в лабораторных условиях. При использовании активных ацилирующих агентов можно добиться протекания реакций взаимопревращения функциональных производных карбоновых кислот без катализаторов. Например, незамещенные амиды карбоновых кислот можно получить при ацилировании аммиака хлорангидридами и ангидридами кислот или путем аммонолиза сложных эфиров:

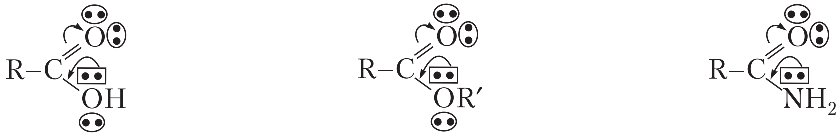


С учетом влияния заместителей на величину эффективного положительного заряда электрофильного центра и стабильности нуклеофуга (н/фуг) карбоновые кислоты и их функциональные производные можно расположить в ряд по убыванию их реакционной способности:



$-I$ (−Cl) > $+M$ (−Cl)/ЭА	$-I$ (>CO), $-M$ (>CO)/ЭА	$-I$ (−SR) < $+M$ (−SR)/ЭД
Cl — стабильный н/фуг	−OCOR — стабильный н/фуг	−SR — стабильный н/фуг

Убывание реакционной способности в реакциях S_N



$+M$ (−OH) > $-I$ (−OH)/ЭД	$+M$ (−OR) > $-I$ (−OR)/ЭД	$+M$ (−NH_2) > $-I$ (−NH)/ЭД
−OH — нестабильный н/фуг	−OR — нестабильный н/фуг	−NH_2 — нестабильный н/фуг

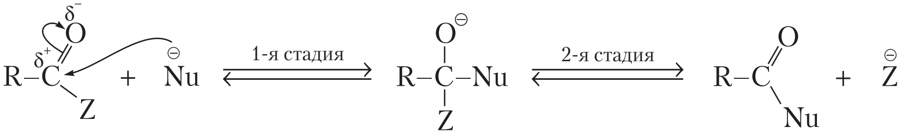
Убывание реакционной способности в реакциях S_N

Наиболее реакционноспособные галогенангидриды вступают в реакции S_N без катализа. Карбоновые кислоты, сложные эфиры и амиды имеют слабые электрофильные центры. Реакции с ними протекают в присутствии каталитических количеств кислот либо оснований.

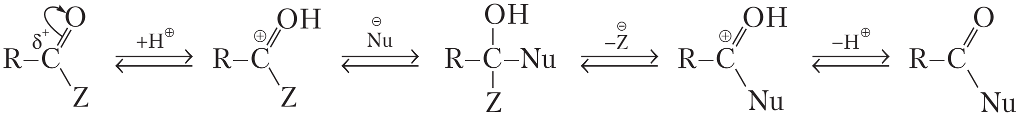
Механизм S_N без катализа двустадийный:

1-я стадия — атака нуклеофила с образованием тетрагонального алкоголят-аниона;

2-я стадия — стабилизация тетрагонального иона за счет отщепления хорошо уходящей группы:



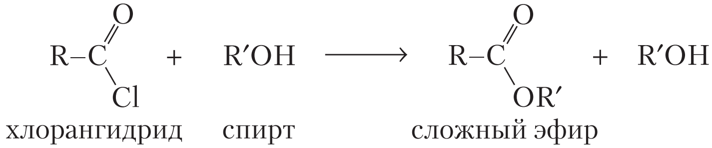
По такому механизму реакция протекает при наличии сильного электрофильного центра или сильного нуклеофила и легко уходящей группы. В случае реакций S_N со слабыми электрофильными субстратами (карбоновые кислоты, сложные эфиры, амиды), в присутствии слабых нуклеофилов и плохо уходящих нуклеофугов обычно необходим кислотный катализ. Протонирование атома кислорода (основного центра) приводит к появлению карбокатиона, т.е. увеличивает силу электрофильного центра. По сравнению с механизмом некатализируемой реакции, механизм S_N-реакций в присутствии кислотного катализатора включает дополнительные стадии: предварительную — протонирование и заключительную — депротонирования:



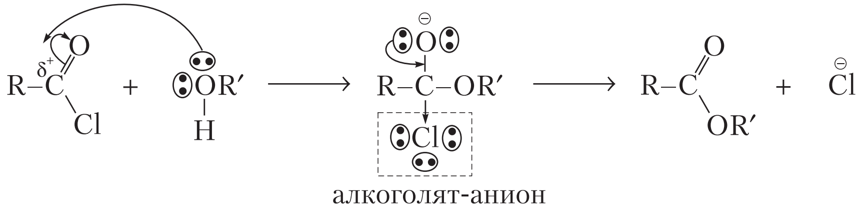
9.5.2. Реакция этерификации

Реакцией этерификации называется реакция взаимодействия карбоновой кислоты со спиртом в присутствии каталитических количеств кислот. Продуктом реакции этерификации является сложный эфир. Сложные эфиры можно получить также в реакциях взаимопревращений производных карбоновых кислот, при этом без катализа реакция этерификации протекает с активными ацилирующими агентами — хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот.

Схема реакции этерификации с участием хлорангидрида:



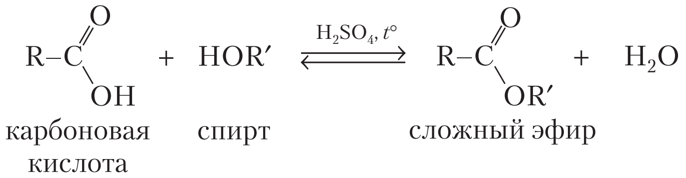
Механизм S_N:



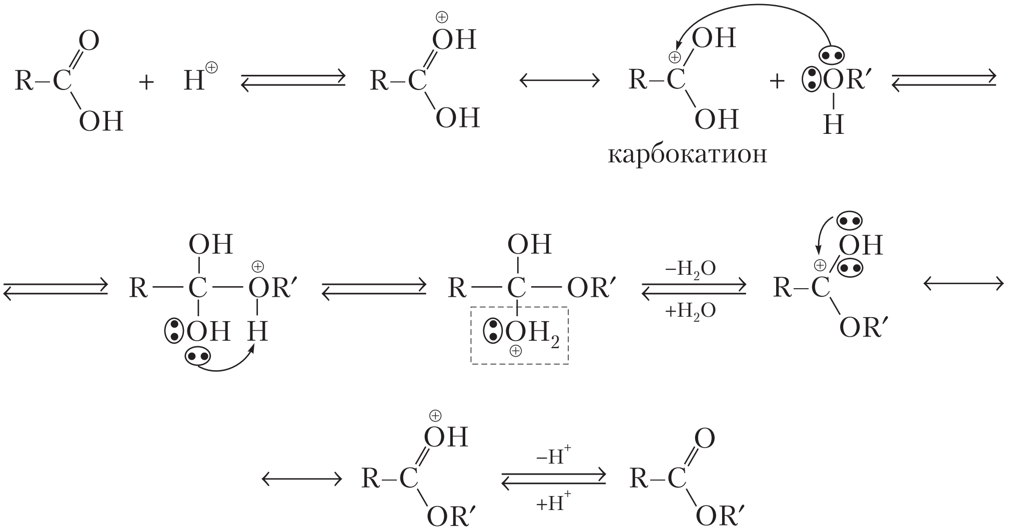
Реакция этерификации карбоновых кислот со спиртами протекает в присутствии кислотного катализатора, роль которого заключается в повышении активности электрофильного центра карбоновых кислот. Поскольку спирты являются слабыми нуклеофилами, то без катализатора реакция протекает чрезвычайно медленно.

Реакционная способность спиртов и карбоновых кислот в реакции этерификации уменьшается с увеличением разветвленности радикалов, создающих пространственные препятствия для взаимодействия.

Схема реакции этерификации с участием спиртов:

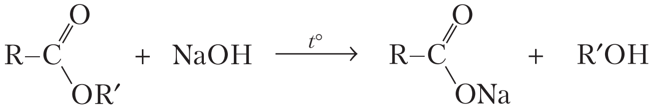


Механизм S_N в присутствии кислотного катализатора (H_2SO_4):

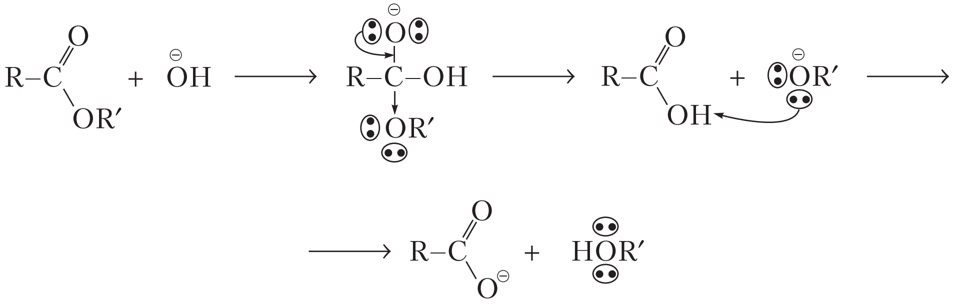


Реакция этерификации обратимая: обратная реакция — кислотный гидролиз сложного эфира — протекает по тем же стадиям. Сложные эфиры могут подвергаться гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде.

Гидролиз в щелочной среде необратим и требует эквимолярного количества щелочи. Схема этой реакции:



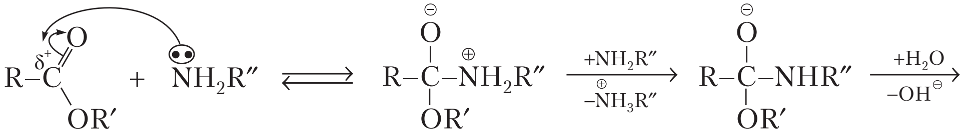
Механизм S_N:



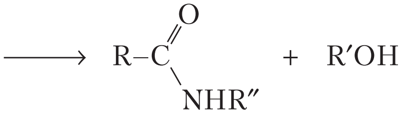
Причина необратимости щелочного гидролиза — образование стабильного сопряженного карбоксилат-аниона.

9.5.3. Аммонолиз

Аммонолиз — это реакция взаимодействия сложных эфиров с аммиаком и аминами. Несмотря на наличие слабого электрофильного центра в молекулах сложных эфиров, аммонолиз протекает без кислотного катализатора. Это связано с достаточно высокой нуклеофильностью атома азота молекулы аммиака. Схема реакции аммонолиза с участием амина:



сложный эфир амин



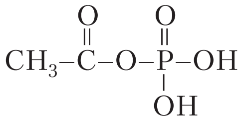
замещенный амид

Скоростьлимитирующей стадией аммонолиза является отщепление уходящей от аниона ОН-группы.

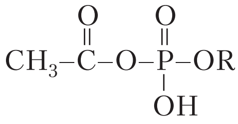
9.5.4. Биологические аналоги реакций S_N

Реакции S_N имеют ряд биологических аналогов: обратимая реакция этерификации осуществляется в процессе синтеза и гидролиза нейтральных жиров, ацилирования холина. Активация электрофильного центра карбоновых кислот в организме происходит в результате их превращения в сложные тиоэфиры или ацилфосфаты.

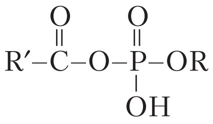
Важную роль в биохимических процессах играют ацилфосфаты — переносчики ацильных групп, например ацетилфосфат, замещенный ацетилфосфат и замещенные ацилфосфаты (R — остаток нуклеозида аденозина, R′ — радикал карбоновой кислоты):



ацетилфосфат

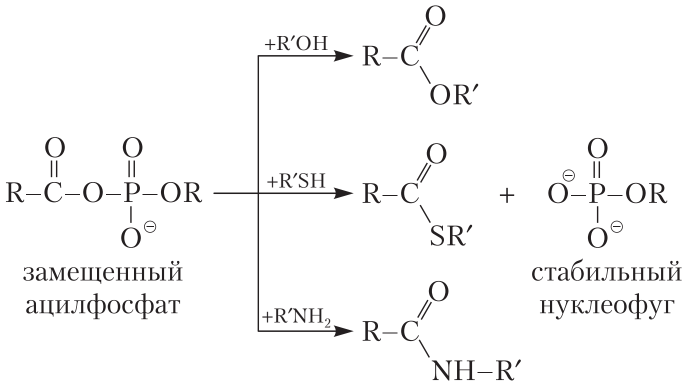


замещенный ацетилфосфат



замещенный ацилфосфат

Замещенные ацилфосфаты являются метаболитами, с участием которых в организме осуществляется перенос ацильных остатков к гидроксильным, тиольным и аминогруппам:



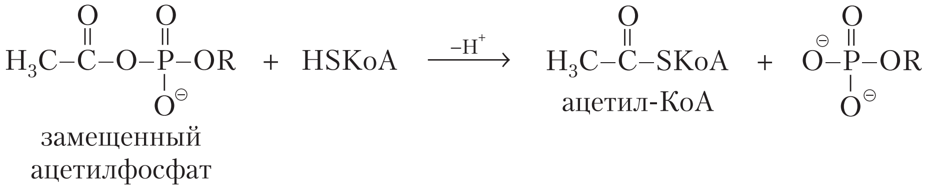
Реакции ацилирования проходят легко, так как фосфатные группы являются стабильными нуклеофугами.

Из тиоэфиров наибольшее значение в организме человека имеет *ацетилкофермент А* — тиоэфир уксусной кислоты и кофермента А. Молекула кофермента А (КоА) построена из остатков трех компонентов: 2-аминоэтантиола, панто-

теновой кислоты и аденозиндифосфата (дополнительно фосфорилированного по положению 3 в рибозном остатке):

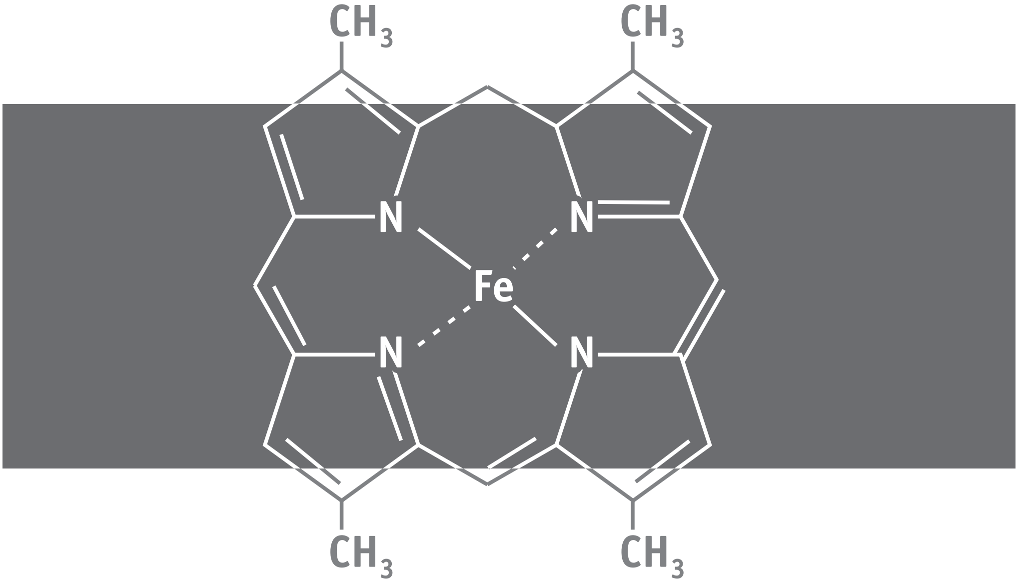
Остаток пантотеновой кислоты образует, с одной стороны, амидную связь с 2-аминоэтантиолом, а с другой — сложноэфирную связь с остатком аденозиндифосфата.

Ацетилкофермент А образуется при взаимодействии КоА с замещенным ацетилфосфатом:



У тиоэфиров, по сравнению с обычными сложными эфирами, вследствие большого эффективного положительного заряда на карбонильном атоме углерода нуклеофильное замещение осуществляется легче. С участием тиоэфиров в организме происходит образование новых углерод-углеродных связей.

Раздел III



ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ГЛАВА 10. ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ КАК ПРИЧИНА СПЕЦИФИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРИРОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Наличие в молекуле органического соединения нескольких одинаковых или разных функциональных групп является характерной особенностью биологически важных органических веществ, участвующих в процессах обмена в клетке, — метаболитов. Знание особенностей их пространственной организации и химических свойств необходимо для понимания принципов образования и функционирования пептидов, белков, полисахаридов и нуклеиновых кислот, строения биологических мембран, специфичности действия ферментов, механизма действия гормонов и ряда лекарственных средств (антиметаболитов, антибиотиков, витаминов, алкалоидов и др.).

Полифункциональные соединения содержат несколько одинаковых функциональных групп. ***Гетерофункциональные соединения*** — это органические соединения, содержащие в своей молекуле две и более разные функциональные группы.

Важнейшими полифункциональными соединениями являются многоатомные спирты и фенолы (см. п. 7.2.1, 7.3.1), двухосновные карбоновые кислоты (см. п. 9.1), полиамины и др.

Полиамины содержат несколько аминогрупп. Например, диамины:

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}}-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}}$$

бутандиамин

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}}-CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}}$$

пентандиамин

Диамины проявляют более выраженные, чем у аминов, основные свойства. Некоторые из них токсичны. Диамины вступают в реакции поликонденсации с двухосновными ароматическими кислотами, образуя полиамидные смолы, являются их отвердителями.

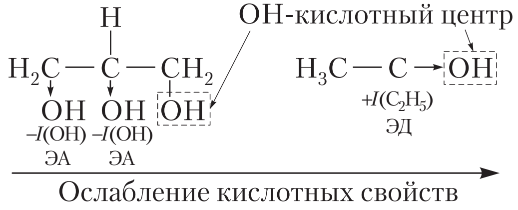
Более сложные полиамины (спермин, спермидин и др.) содержатся в клеточном ядре и, имея большой положительный заряд, участвуют в образовании комплексов с ДНК и регуляции генной активности.

10.1. Особенности химических свойств полифункциональных соединений

Химические свойства полифункциональных соединений в значительной степени определяются свойствами соответствующих монофункциональных соединений (спиртов либо фенолов и аминов).

Одновременное присутствие нескольких функциональных групп в молекуле органического соединения ведет к появлению специфических химических свойств:

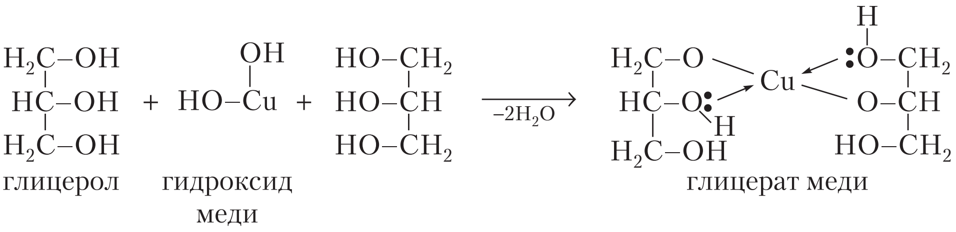
- увеличение числа кислотных групп в молекуле повышает кислотность:



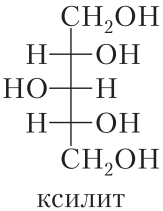
- увеличение числа основных групп в молекуле при удаленном их расположении, как правило, повышает основность:

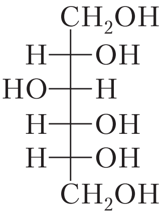
- наблюдается склонность к хелатообразованию. Хелаты обычно хорошо растворяются в воде и ярко окрашены, что лежит в основе качественной реакции на многоатомные спирты — реакции взаимодействия гидроксида меди (II) со спиртами; в качестве реактива используют раствор сульфата меди в щелочи:

$$CuSO_4 + 2NaOH \rightarrow Cu(OH)_2 + Na_2SO_4$$

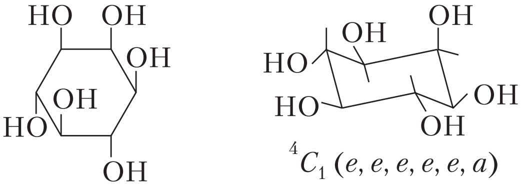


Многоатомные спирты. Трехатомные спирты входят в состав триацилглицеролов и фосфолипидов мембран. Биологическое значение имеют и спирты высшей атомности — ксилит (пятиатомный) и сорбит (шестиатомный) — заменители сахара при сахарном диабете:


ксилит


сорбит

В организме человека содержится миоинозит — спирт циклогексанового ряда (см. п. 3.2.2):



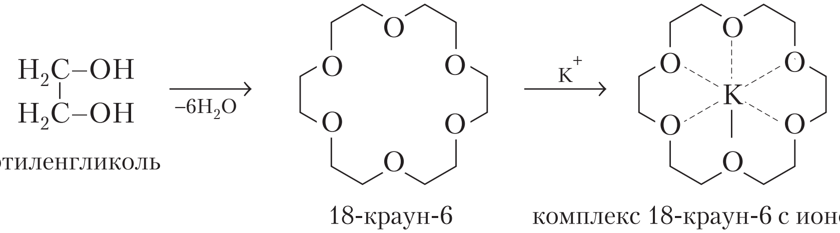
$^4C_1$ (*e*, *e*, *e*, *e*, *e*, *a*)

миоинозит конформер «кресло»

Миоинозит относится к витаминоподобным соединениям, его гексафосфат в виде кальциевой соли участвует в процессах кроветворения. Миоинозит входит также в состав водорастворимого вторичного посредника — инозитолтрифосфата (IP_3), образующегося при ферментативном гидролизе мембранных фосфолипидов и участвующего в передаче сигналов в клетке.

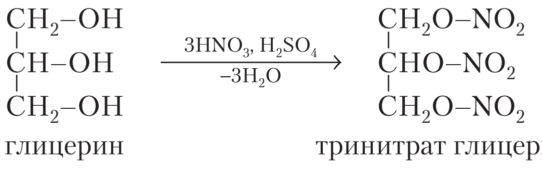
Дегидратация этиленгликоля в особых условиях приводит к образованию макроциклических полиэфиров, так называемых краун-эфиров. ***Краун-эфиры*** являются прекрасными избирательными комплексообразователями, своеобразными ловушками катионов. Данная способность краун-эфиров обусловлена электростатическим ион-дипольным взаимодействием катионов с отрицательно заряженными донорными атомами кислорода, расположенными упорядоченно в полиэфирном кольце. Краун-эфиры растворяются даже в неполярных органических растворителях благодаря гидрофобной природе органических фрагментов, расположенных на внешней стороне полиэфирного кольца.

В определенной степени эти соединения моделируют действие некоторых веществ (например, антибиотика пептидной природы валиномицина), облегчающих транспорт ионов через клеточные мембраны, т.е. являются ионофорами.



этиленгликоль 18-краун-6 комплекс 18-краун-6 с ионом калия

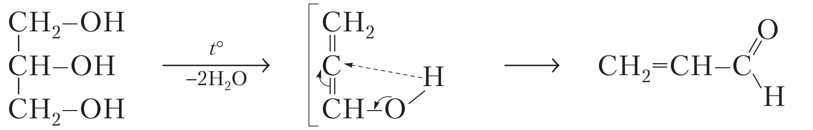
Образование сложных эфиров. Важное медико-биологическое значение имеют некоторые сложные эфиры глицерина с неорганическими кислотами. Тринитрат глицерина, или нитроглицерин, образуется при действии на глицерин азотной кислоты в присутствии серной кислоты:



глицерин тринитрат глицерина

Тринитрат глицерина — взрывчатое вещество. В малых концентрациях (в виде 1%-ного раствора в этаноле) применяется как сосудорасширяющее средство.

Глицерин при нагревании образует простейший α,β-ненасыщенный альдегид — ***акролеин***, оказывающий слезоточивое действие:



глицерин акролеин

Особенности двухатомных фенолов. Следовало бы ожидать, что двухатомные фенолы проявляют менее выраженные кислотные свойства, чем сам фенол, так как второй фенольный гидроксил является электронодонором и может понижать стабильность аниона. На самом деле кислотность двухатомных фенолов несколько выше, чем кислотность самого фенола. Причиной этого является, по-видимому, больший вклад сольватационного эффекта в стабилизацию аниона многоатомных фенолов, как содержащих больше полярных групп.

Ядро пирокатехина входит в состав гормона мозгового слоя надпочечников — адреналина. Резорцин обладает антисептическим действием и в виде 2–5%-ных растворов применяется для лечения кожных заболеваний.

Двухатомные фенолы легко окисляются и поэтому являются хорошими антиоксидантами. Большое значение в организме человека имеют окислительно-восстановительные свойства гидрохинона (см. п. 7.3.4). Восстановительная способность замещенного гидрохинонового фрагмента делает его участником цепи транспорта электронов в процессе биологического окисления (убихинон, см. п. 8.8).

Дикарбоновые кислоты. Молекулы дикарбоновых кислот содержат две карбоксильные группы. Важнейшие представители дикарбоновых предельных кислот:

$HOOC{-}COOH$
щавелевая кислота

$HOOC{-}CH_2{-}COOH$
малоновая кислота

$HOOC{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$
янтарная кислота

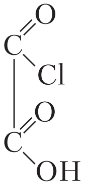
$HOOC{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$
глутаровая кислота

Дикарбоновые кислоты могут образовывать:

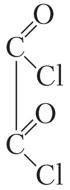
- кислые и средние соли

кислый оксалат натрия оксалат кальция

❐ неполные и полные галоидацилы

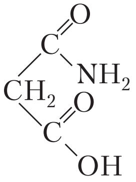


неполный галоидацил щавелевой кислоты

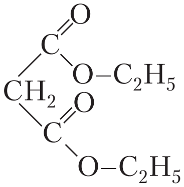


полный галоидацил щавелевой кислоты

❐ амиды



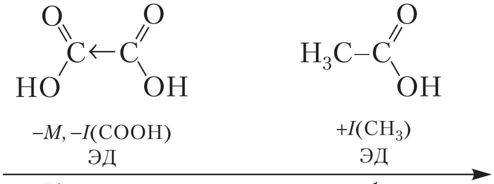
моноамид малоновой кислоты



этиловый эфир малоновой кислоты

Вступая в реакции, характерные соответствующим монокарбоновым кислотам, дикарбоновые кислоты из-за взаимного влияния карбоксильных групп проявляют и некоторые особенности химического поведения:

❐ увеличение кислотности дикарбоновых кислот с близко расположенными карбоксильными группами:



Кислотные свойства ослабевают

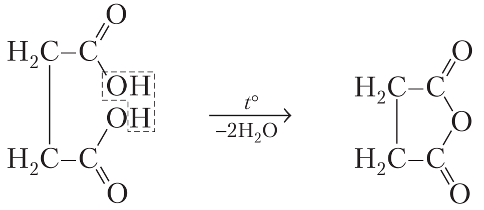
❐ повышение реакционной способности в реакциях S_N при α-расположении карбоксильных групп:

Уменьшение δ^+-заряда на электрофильном центре

❒ способность к декарбоксилированию у первых двух представителей гомологического ряда (щавелевой и малоновой кислот):

$$HOOC-CH_2-COOH \xrightarrow[-CO_2]{t°} H_3C-C\overset{O}{\underset{OH}{\Large\lessgtr}}$$

❒ с увеличением длины цепи углеродных атомов в молекулах дикарбоновых кислот появляется возможность внутримолекулярной циклизации с образованием циклических ангидридов, что обусловлено клешневидной конформацией цепи:



янтарная кислота ангидрид янтарной кислоты

10.2. Гетерофункциональные соединения

В природе распространены соединения с двумя разными функциональными группами.

Классы таких соединений приведены в табл. 10.1.

Таблица 10.1

Классы важнейших гетерофункциональных соединений

Функциональные группы	Класс соединений	Функциональные группы	Класс соединений
$-OH$, $-NH_2$	Аминоспирты (аминофенолы)	$-NH_2$, $-COOH$	Аминокислоты
$-OH$, $-COOH$	Гидроксикислоты	$-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-$, $-COOH$	Оксокислоты

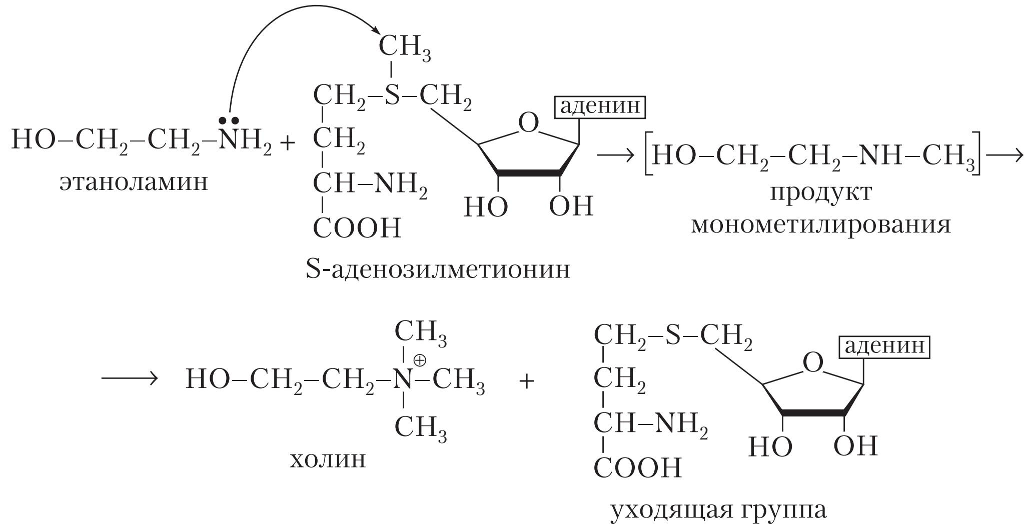
10.2.1. Аминоспирты и аминофенолы

Простейшим представителем ***аминоспиртов*** является этаноламин, который образуется в организме при декарбоксилировании аминокислоты серина:

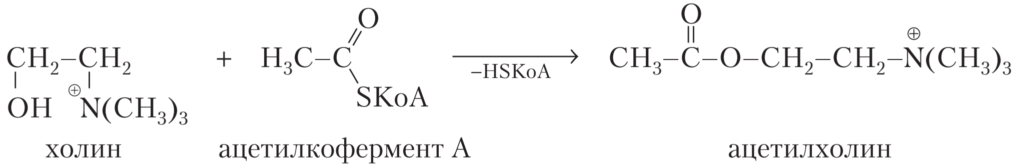
$$\underset{\text{серин}}{\underset{OH\quad NH_2}{CH_2-CH-COOH}} \xrightarrow{\text{фермент}} \underset{\text{этаноламин}}{\underset{OH\quad NH_2}{CH_2-CH_2}} + CO_2$$

В молекуле этаноламина присутствуют реакционные центры и спиртов и аминов, поэтому он вступает в реакции алкилирования и ацилирования. Одним из продуктов превращения этаноламина в организме является ацетилхолин (нейромедиатор).

Алкилирование (*метилирование*) *этаноламина* осуществляется с участием кофермента S-аденозилметионина. В молекуле этого кофермента метильная группа «активирована» вследствие того, что входит в состав сульфониевой группировки. При метилировании этаноламина в реакции участвует атом азота, более нуклеофильный, чем атом кислорода



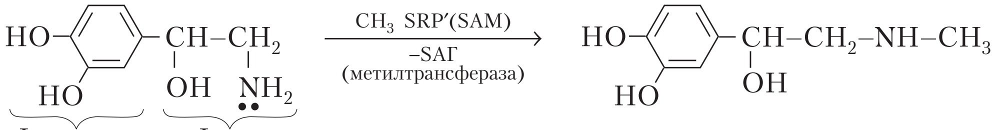
Ацилирование (*ацетилирование*) *холина* осуществляется с помощью ацилированного производного кофермента А — ацетилкофермента А — и приводит к образованию ацетилхолина:



Этаноламин и холин входят в состав фосфолипидов клеточных мембран. Холин является физиологически активным веществом, понижает кровяное давление, как витаминоподобное вещество регулирует жировой обмен, ацетилхолин участвует в проведении нервного импульса.

Важную роль в организме человека играют аминофенолы, содержащие фрагменты пирокатехина (1,2-дигидроксибензола) и этаноламина, которые имеют общее название — катехоламины, к ним относятся норадреналин и адреналин.

Норадреналин превращается в адреналин в процессе метилирования с участием S-аденозилметионина (SAM):



Фрагмент пирокатехина; Фрагмент этаноламина

норадреналин; адреналин

Норадреналин является медиатором адренэргических синансов. *Адреналин* — гормон мозгового вещества надпочечников (гормон стресса), участвует в регуляции сердечной деятельности, обмена углеводов, повышает артериальное давление.

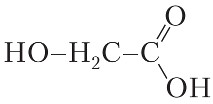
10.2.2. Гидрокси- и аминокислоты

Гидроксикислоты содержат в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы, аминокислоты — карбоксильную и аминогруппу.

По количеству карбоксильных групп гидроксикислоты классифицируют на моно-, ди- и трикарбоновые:

❐ монокарбоновые

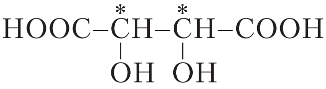
молочная кислота



гликолевая кислота

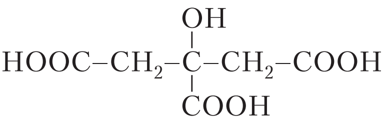
❐ дикарбоновые

яблочная кислота



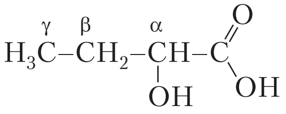
винная кислота

❐ трикарбоновые

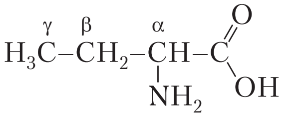


лимонная кислота

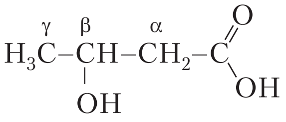
По взаимному расположению функциональных групп гидрокси- и амино-кислоты подразделяют на α-, β-, γ-кислоты:



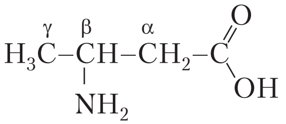
α-гидроксимасляная кислота



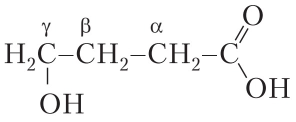
α-аминомасляная кислота



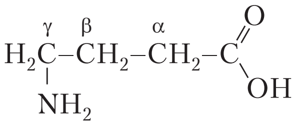
β-гидроксимасляная кислота



β-аминомасляная кислота

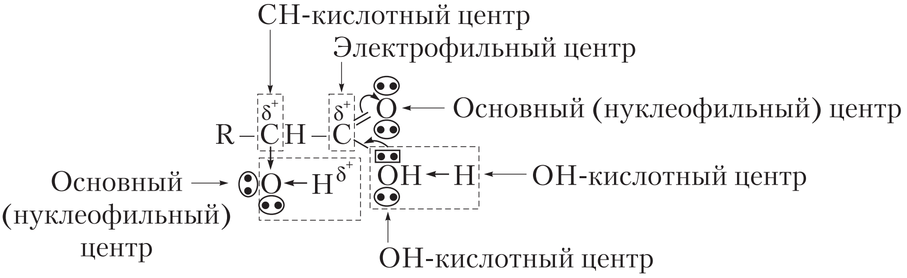


γ-гидроксимасляная кислота



γ-аминомасляная кислота

Гидроксикислоты проявляют свойства монофункциональных спиртов и карбоновых кислот, так как содержат соответствующие реакционные центры:



Каждая из функциональных групп сохраняет собственную реакционную способность, которая, однако, меняется под влиянием другой функциональной группы.

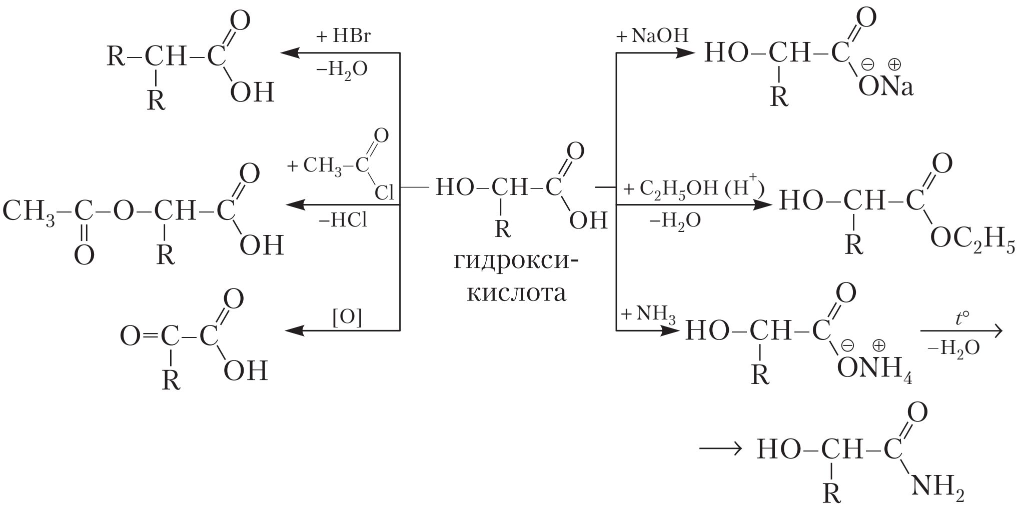
В ряду алифатических соединений OH- и NH_2-функциональные группы обладают электроноакцепторными свойствами и смещают электронную плотность к себе, что способствует повышению реакционной способности каждой из функциональных групп гетерофункционального соединения.

Так как мезомерный эффект имеет место только при α-расположении этих функциональных групп, а индуктивный эффект затухает через 3–4 C–C-связи, то важным для проявления реакционной способности является взаимное расположение функциональных групп в углеродной цепи (α-, β-, γ-, δ- и т.д.).

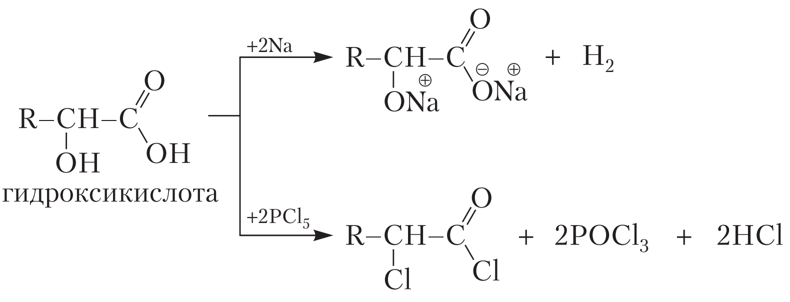
В результате при наличии в молекуле разных функциональных групп и достаточно выраженном их влиянии друг на друга каждая из групп сохраняет соб-

ственную реакционную способность, которая усиливается под влиянием другой группы. Гетерофункциональное соединение становится более реакционноактивным и способно вступать как бы в «двойное» число химических реакций.

Схемы S_N реакций с участием гидроксикислот:



Некоторые реакции протекают одновременно по двум кислотным или двум электрофильным центрам:

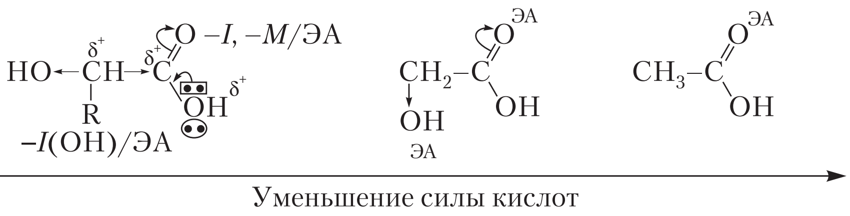


Специфические свойства гидрокси- и аминокислот связаны с расположением и взаимным влиянием функциональных групп в молекуле. В частности:

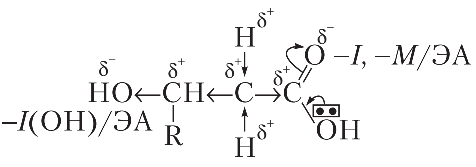
❐ у гидрокси- (молочная, винная, яблочная) и многих аминокислот возникают хиральные центры:

(−)*D*-молочная кислота (+)*L*-молочная кислота

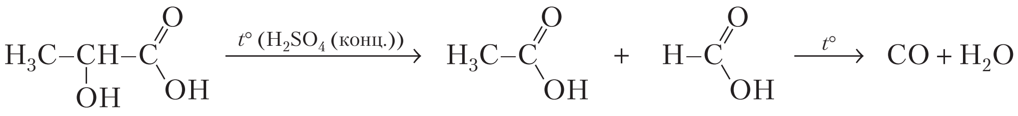
❐ при α-расположении функциональных групп увеличивается склонность к реакциям S_N, за счет электроноакцепторного взаимного влияния групп возрастает сила OH-кислотных центров:



❐ при β-расположении функциональных групп увеличивается сила CH-кислотного центра:

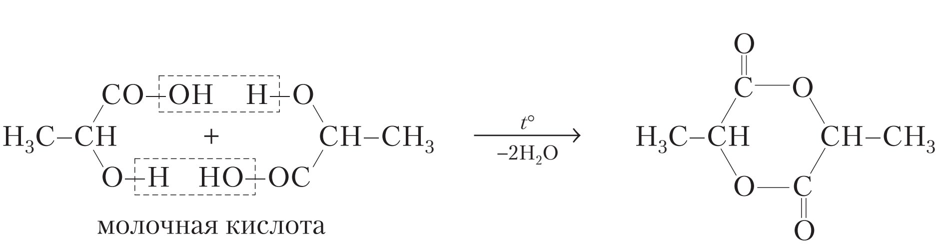


❐ гидрокси- и аминокислоты вступают в реакции, которые не присущи соответствующим монофункциональным соединениям. Так, при нагревании в присутствии сильных минеральных кислот α-гидроксикислоты разлагаются с образованием карбонильного соединения муравьиной кислоты:

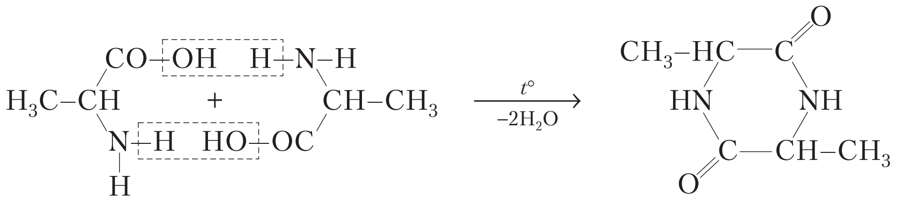


молочная кислота ацетальдегид муравьиная кислота

При нагревании в отсутствие минеральных кислот *α-гидрокси-* и *α-аминокислоты* вступают в реакцию межмолекулярного взаимодействия S_N с образованием устойчивых шестичленных гетероциклов — соответственно лактидов и дикетопиперазинов:



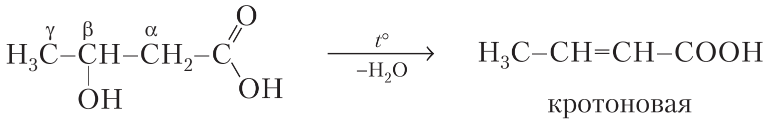
молочная кислота лактид



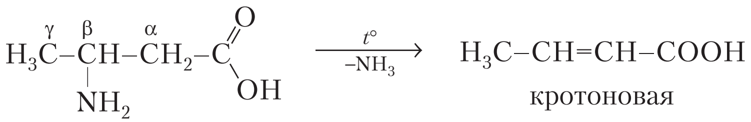
α-аланин дикетопиперазин

Лактиды присутствуют в концентрированных растворах α-гидроксикислот. При разбавлении или в присутствии каталитических количеств кислот они, являясь сложными эфирами, подвергаются гидролизу с образованием исходных гидроксикислот.

При нагревании β-*гидрокси*- и β-*аминокислот* протекают реакции элиминирования:

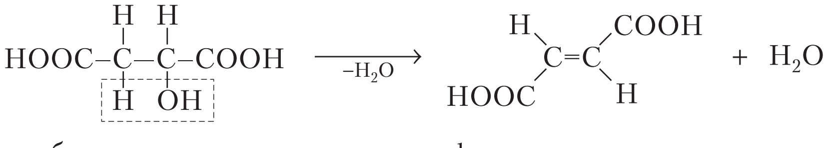


β-гидроксимасляная кислота кротоновая кислота



β-аминомасляная кислота кротоновая кислота

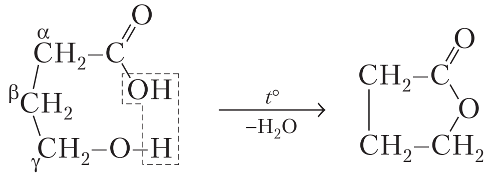
Яблочную кислоту можно рассматривать и как α-, и как β-гидроксикислоту. Как β-гидроксикислота она подвергается внутримолекулярной дегидратации с образованием фумаровой кислоты. *In vivo* эта реакция осуществляется ферментативно:



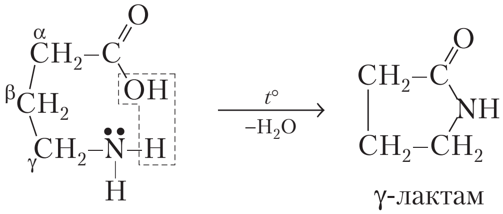
яблочная кислота фумаровая кислота

При нагревании γ-*гидрокси*- и γ-*аминокислот*, имеющих конформационно подвижную цепочку углеродных атомов, между функциональными группами

протекает внутримолекулярная реакция S_N с образованием соответствующих гетероциклов — лактонов и лактамов:

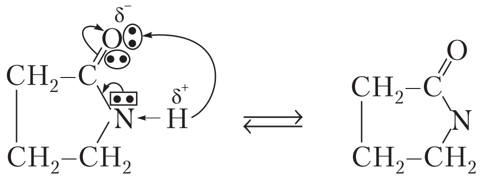


γ-гидроксимасляная кислота (клешневидная конформация) γ-лактон



γ-аминомасляная кислота (клешневидная конформация) γ-лактам

Незамещенные лактамы являются простейшими соединениями, для которых принципиально возможна ***лактам-лактимная таутомерия*** — особый вид изомерии, который предполагает динамическое равновесие двух форм (лактамной и лактимной), переходящих друг в друга:



лактам лактим

Большинство из вышеназванных гидроксикислот имеют биологическое значение.

Молочная кислота, точнее ее (+)*L*-изомер, является продуктом превращения глюкозы в процессе гликолиза; при интенсивной работе она накапливается в мышцах.

Важную биологическую роль играют ***реакции окисления гидроксикислот***, которые *in vivo* протекают при участии кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАД$^+$ — окисленный, НАД+H$^+$ — восстановленный) и ферментов — дегидрогеназ:

$$CH_3-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}-COOH + НАД^+ \xrightleftharpoons{\text{фермент}} CH_3-\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}-COOH + НАДН+H^+$$

молочная кислота пировиноградная кислота

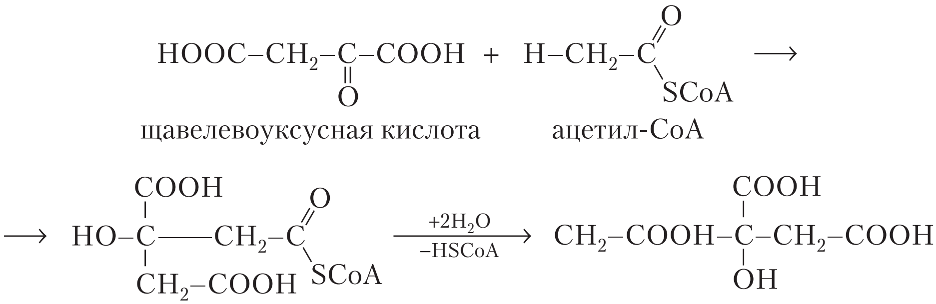
яблочная кислота щавелевоуксусная кислота

β-Гидроксимасляная кислота как промежуточный продукт β-окисления жирных кислот накапливается в организме больных сахарным диабетом и является предшественником ацетоуксусной кислоты. β-Аминопропионовая кислота входит в состав кофермента А.

γ-Гидроксимасляная кислота оказывает успокаивающее действие, применяется в виде натриевой соли как снотворное средство. γ-Аминомасляная кислота участвует в обменных процессах головного мозга, является нейромедиатором.

Яблочная и лимонная кислоты принимают участие в цикле трикарбоновых кислот, называемом также *циклом Кребса* — универсальном этапе окислительного катаболизма углеводов, липидов и других соединений в присутствии кислорода.

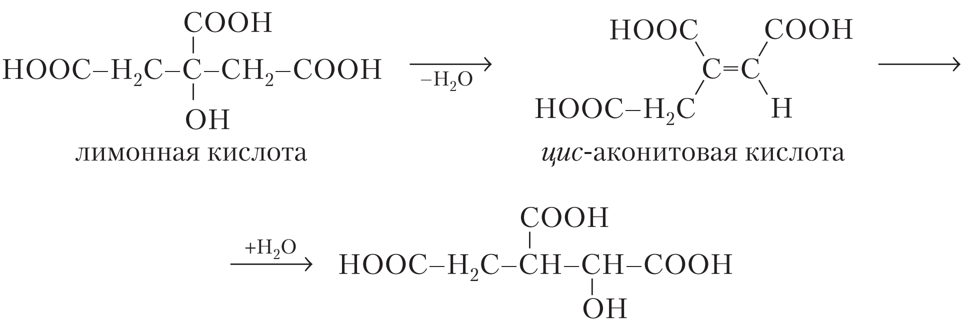
Биосинтез лимонной кислоты в цикле Кребса происходит по типу альдольной конденсации из щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А (ацетил-СоА):



щавелевоуксусная кислота ацетил-СоА

лимонная кислота

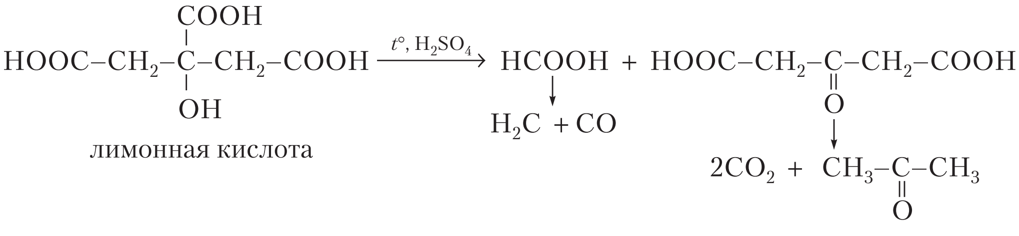
При дегидратации лимонной кислоты как β-гидроксикарбоновой кислоты получается *цис*-аконитовая кислота, которая далее гидратируется по механизму A_E с образованием изолимонной кислоты:



лимонная кислота *цис*-аконитовая кислота

изолимонная кислота

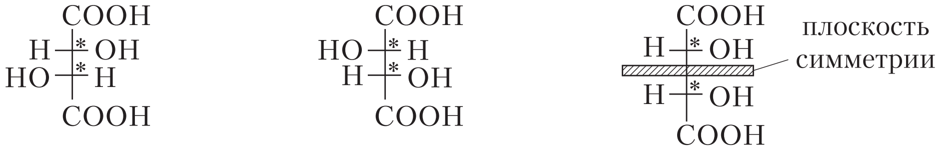
Разложение лимонной кислоты при нагревании в присутствии серной кислоты происходит по типу разложения α-гидроксикарбоновых кислот:



лимонная кислота

ацетон

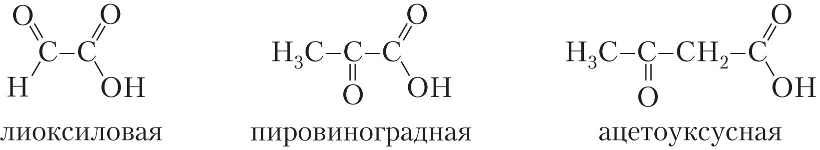
(+)*D*-винная кислота содержится во многих растениях, (–)*L*-винная кислота — ее энантиомер. Мезовинная кислота оптически неактивна из-за наличия плоскости симметрии:



(+)*D*-винная кислота (–)*L*-винная кислота мезовинная кислота

10.2.3. Оксокислоты

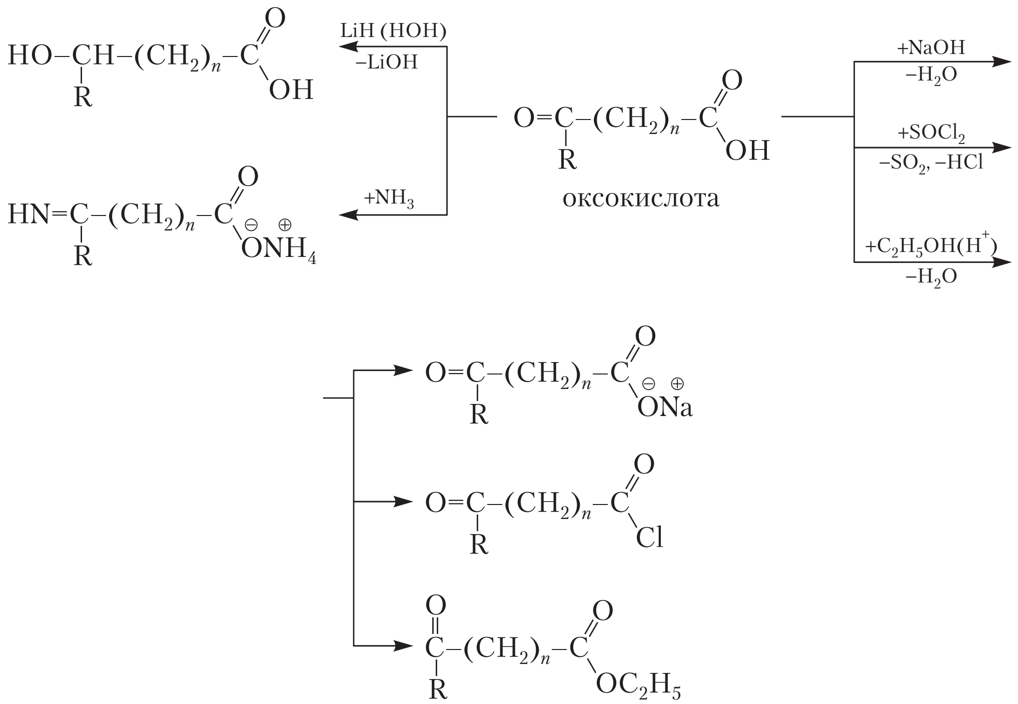
Оксокислоты — это гетерофункциональные соединения, содержащие карбоксильную группу в сочетании с альдегидной либо кетонной группой. Различают альдегидо- и кетонокислоты. Важнейшие природные оксокислоты:



глиоксиловая кислота пировиноградная кислота ацетоуксусная кислота

щавелевоуксусная кислота α-оксоглутаровая кислота

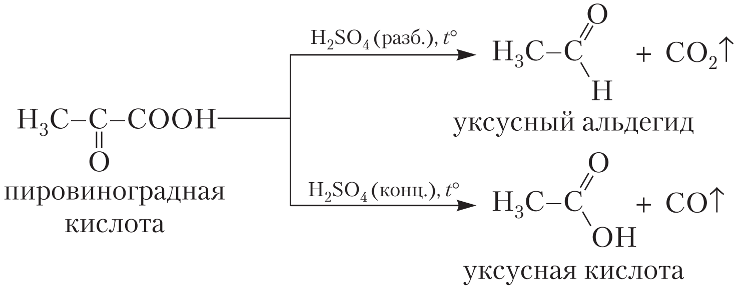
Оксокислоты, в молекулах которых функциональные группы находятся на значительном удалении, проявляют химические свойства, характерные для соответствующих монофункциональных соединений. Схемы таких реакций



Вместе с тем α- и β-оксокислоты проявляют ряд свойств, обусловленных положением и взаимным влиянием друг на друга функциональных групп.

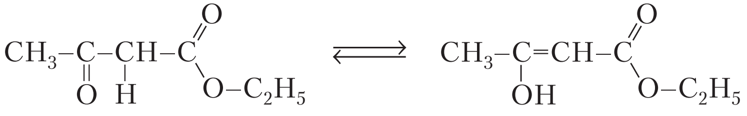
При α-расположении функциональных групп повышается реакционная способность в реакциях A_N для оксо- и реакциях S_N для карбоксильной группы за счет электроноакцепторного взаимного влияния групп, а также усиливаются кислотные свойства оксокислот:

Типичными для α-оксокарбоновых кислот являются реакции декарбоксилирования в присутствии разбавленной серной кислоты и декарбонилирования при нагревании с концентрированной серной кислотой:



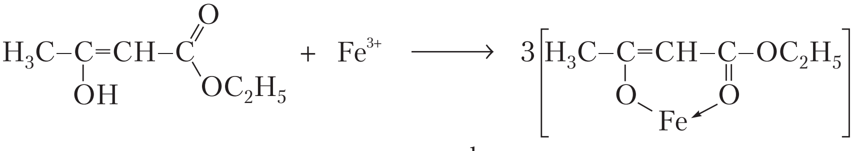
При β-расположении функциональных групп увеличивается сила CH-кислотного центра и наблюдается кето-енольная таутомерия (см. п. 8.5.1). Так, ацетоуксусный эфир (сложный этиловый эфир ацетоуксусной кислоты) проявляет двойственную реакционную способность: наряду со свойствами сложных эфиров (реакции гидролиза) и карбонильных соединений (A_N-реакции), взаимодействует с металлическим натрием подобно спиртам, обесцвечивает бромную воду (непредельность), дает фиолетовое окрашивание с $FeCl_3$.

Установлено, что ацетоуксусный эфир находится в растворе в виде двух взаимно переходящих друг в друга форм: кетонной (92,5 %) и енольной (7,5 %), находящихся в термодинамическом равновесии:



кетонная форма — енольная форма

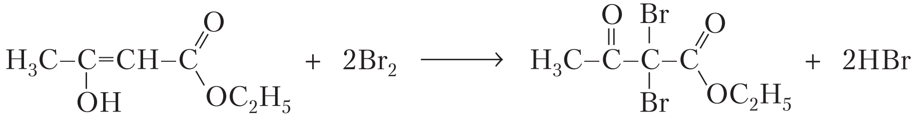
При действии на такие вещества какого-либо реагента в реакцию вступает один из таутомеров. Так, ацетоуксусный эфир образует с хлоридом железа (III) комплексное соединение, окрашенное в фиолетовый цвет — качественная реакция на енольный таутомер:



фрагмент комплексного соединения

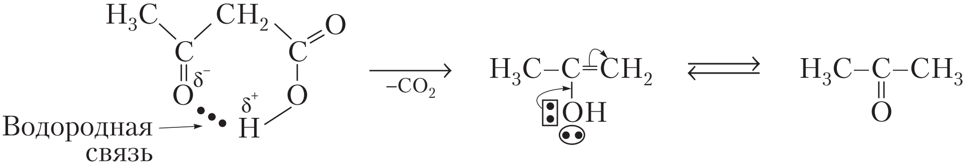
Если к раствору ацетоуксусного эфира прибавлять по каплям бром, то енольный таутомер присоединяет бром и окраска исчезает, однако через некоторое

время раствор вновь окрашивается, так как кетонный таутомер переходит в енольную форму. Реакция с бромом протекает как S_N и завершается образованием продукта в кетонной форме:



Таутомерия расширяет реакционную способность природных соединений. В таутомерных формах в растворе существуют моносахариды, пептиды, пуриновые и пиримидиновые основания, другие соединения.

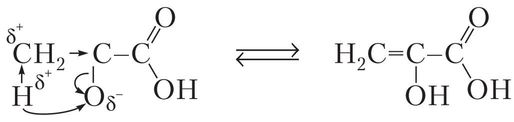
Декарбоксилирования β-оксокислоты происходит даже при комнатной температуре. При этом вначале образуется енольная, а затем кетонная форма:



ацетоуксусная кислота енольная форма ацетон

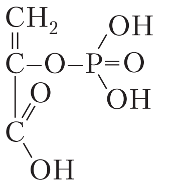
Все вышеприведенные оксокислоты являются участниками метаболизма. Пировиноградная, щавелевоуксусная и α-оксоглутаровая кислоты участвуют в цикле Кребса.

Пировиноградная кислота способна к енолизации:

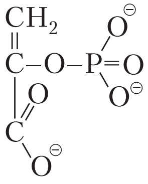


кетонная форма енольная форма

Важным производным пировиноградной кислоты является фосфоенолпировиноградная кислота или в виде аниона — фосфоенолпируват:



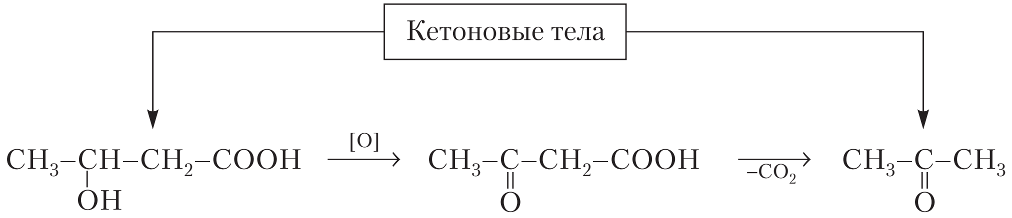
фосфоенолпировиноградная кислота



фосфоенолпируват

Фосфоенолпируват образуется в процессе гликолиза и служит предшественником пирувата.

Ацетоуксусная кислота относится к кетоновым телам, образующимся *in vivo* в процессе метаболизма высших жирных кислот и как продукт окисления β-гидроксимасляной кислоты. Процесс образования кетоновых тел активируется при сахарном диабете и длительном голодании



β-гидроксимасляная кислота — ацетоуксусная кислота — ацетон

Обнаружение ацетона в моче с помощью качественных реакций (иодоформенной или с нитропруссидом натрия) является лабораторным тестом для диагностирования у пациента сахарного диабета (при условии отсутствия длительного голодания).

10.3. Некоторые гетерофункциональные производные бензола как лекарственные средства

Ряд гетерофункциональных производных ароматического ряда нашли широкое применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств, обладающих болеутоляющим, жаропонижающим, противовоспалительным и антимикробным действием.

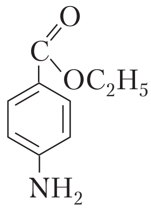
10.3.1. *п*-Аминобензойная кислота и ее производные

п-Аминобензойная кислота (ПАБК) относится к аминокислотам, является фактором роста микроорганизмов и необходима для синтеза фолиевой кислоты.

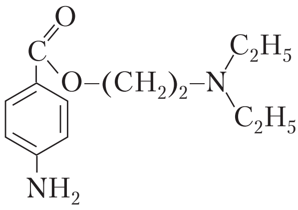
Ряд производных ПАБК образуют особую группу обезболивающих средств, так называемых *местных анестетиков*, которые применяются для инфильтрационной анестезии при проведении небольших хирургических операций (вскрытие абсцессов, флегмон, в стоматологии и др.). Поскольку эти соединения являются гидрофобными, то, проникая в клетку, они блокируют ионные каналы

и передачу нервных импульсов. Такой механизм действия местных анестетиков вызывает временную потерю болевой чувствительности — анестезию.

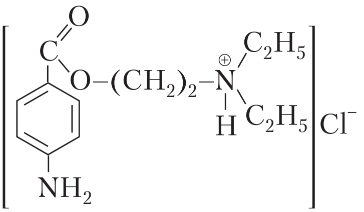
В медицинской практике в качестве местных анестетиков используют эфиры *п*-аминобензойной кислоты — *анестезин* и *новокаин*. Для повышения растворимости в воде новокаин используют в виде соли — новокаина гидрохлорида:



анестезин

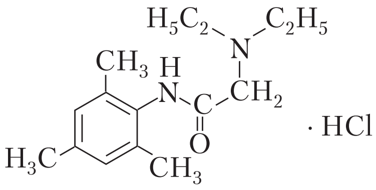


новокаин

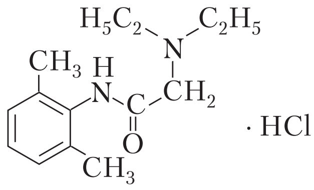


новокаина гидрохлорид

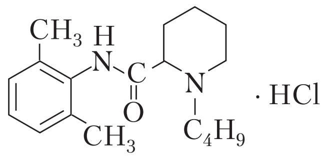
В настоящее время, наряду со ставшими традиционными (новокаин, тримекаин и др.), применяется и ряд новых местных анестетиков (лидокаин, ультракаин и др.):



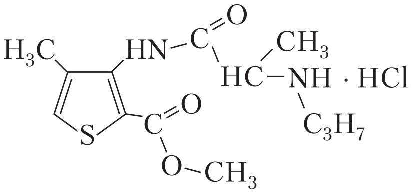
тримекаина гидрохлорид



лидокаина гидрохлорид



бипувакаина гидрохлорид

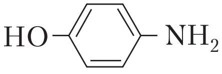


ультракаина гидрохлорид

Особенность строения молекул этих соединений — наличие в структуре гидрофобного (ароматического или гетероциклического) ядра и полярных заместителей (дифильность). В отличие от новокаина они обладают более выраженным и более длительным анестезирующим эффектом, так как содержат не сложноэфирную, а амидную связь. Ультракаина гидрохлорид широко применяется в стоматологической практике.

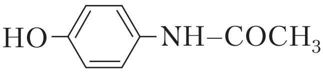
10.3.2. *п*-Аминофенол и его производные

п-Аминофенол является гидроксилированным производным анилина. Установлено, что молекула анилина, попадая в организм, окисляется до *п*-аминофенола



п-аминофенол

п-Аминофенол менее токсичен, чем анилин, но действует разрушающе на эритроциты и не обладает жаропонижающим действием, а его производное парацетамол



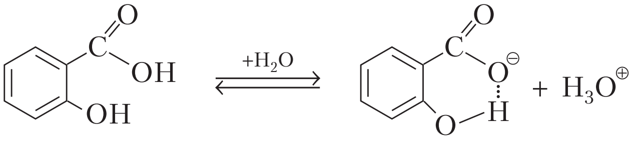
п-ацетаминофенол (парацетамол)

оказывает жаропонижающее и болеутоляющее действие:

10.3.3. Салициловая кислота и ее производные

Салициловая, или *о*-гидроксибензойная, кислота относится к фенолокислотам.

Обе функциональные группы в салициловой кислоте обладают кислотными свойствами, а поскольку они расположены в *о*-положении, образующийся анион дополнительно стабилизуется за счет внутримолекулярной водородной связи:

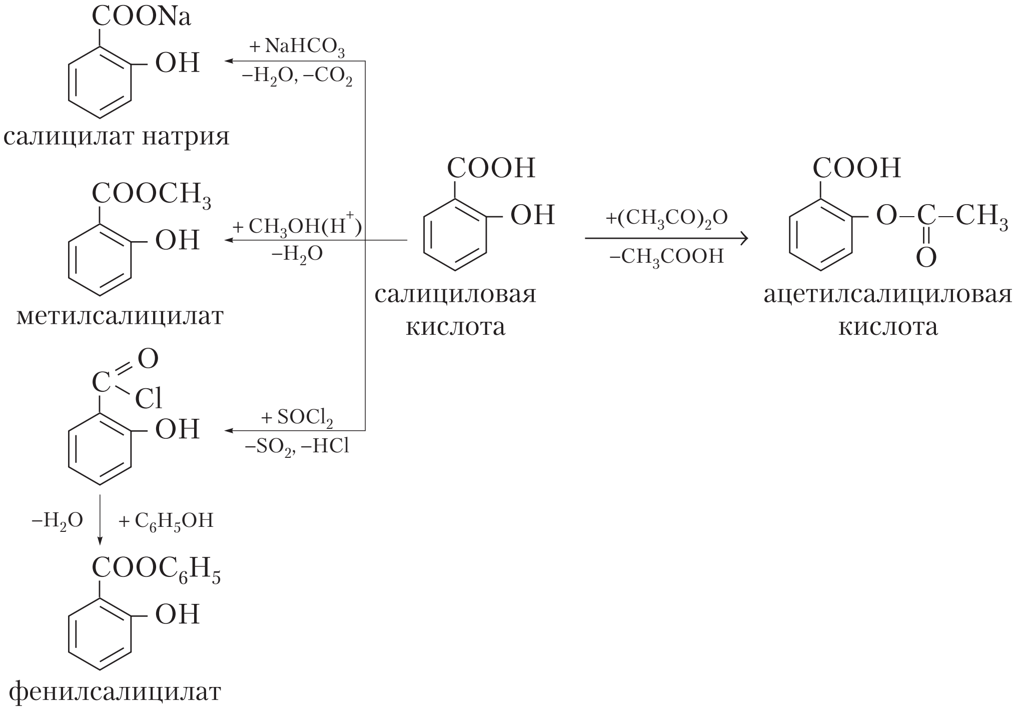


салициловая кислота

Поэтому салициловая кислота обладает явно выраженными кислотными свойствами, $pK_a = 2{,}98$. Она оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие. Это связано со способностью салициловой кислоты блокировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ; англ. cyclooxygenase — COX), катализирующую образование медиаторов воспаления и лихорадки из арахидоновой кислоты. Однако являясь сильной кислотой, она вызывает раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта (изъязвления, кровотечения и т.д.) и поэтому применяется только наружно.

В качестве жаропонижающих, противовоспалительных и антисептических средств применяются производные салициловой кислоты.

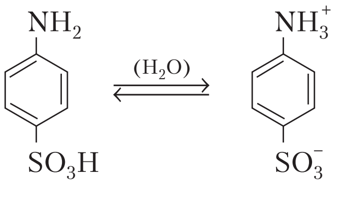
Производные салициловой кислоты можно получать по ее обеим функциональным группам (карбоксильной и фенольному гидроксилу):



Все производные (кроме фенилсалицилата) оказывают анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Фенилсалицилат (салол) применяется как дезинфицирующее средство при кишечных инфекциях.

10.3.4. Сульфаниловая кислота и ее производные

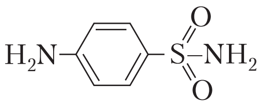
Сульфаниловая, или *n*-аминобензолсульфоновая, кислота является одним из продуктов сульфирования анилина и существует в растворе в виде биполярного иона:



Производные сульфаниловой кислоты, содержащие замещенную сульфонамидную группу, обладают бактериостатическим действием, т.е. останавливают

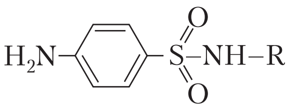
рост ряда микроорганизмов (пневмо-, менинго- и гонококков, некоторых типов гемолитических стрептококков, возбудителей дизентерии и др.).

Амид сульфаниловой кислоты, или стрептоцид, является родоначальником группы сульфаниламидных препаратов, обладающих антибактериальной активностью:

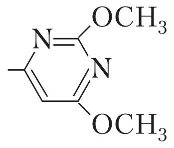


стрептоцид

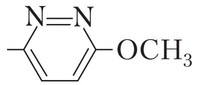
Сульфаниламидные препараты получают путем замещения атома водорода в сульфамидной группе на различные радикалы (R), содержащие замещенные гетероциклы. Общая формула этих препаратов



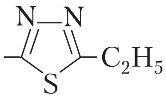
где у отдельных препаратов R представляет собой



сульфадиметоксин



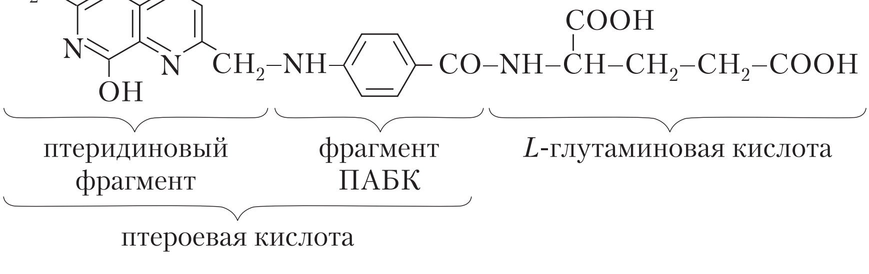
сульфапиридазин



этазол

Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются конкурентными антиметаболитами по отношению к *п*-аминобензойной кислоте, участвующей в синтезе ростового фактора микроорганизмов — фолиевой кислоты.

Фолиевая кислота необходима микроорганизмам для синтеза азотистых оснований нуклеиновых кислот. Фолиевая кислота содержит три структурных фрагмента, в том числе и фрагмент ПАБК:



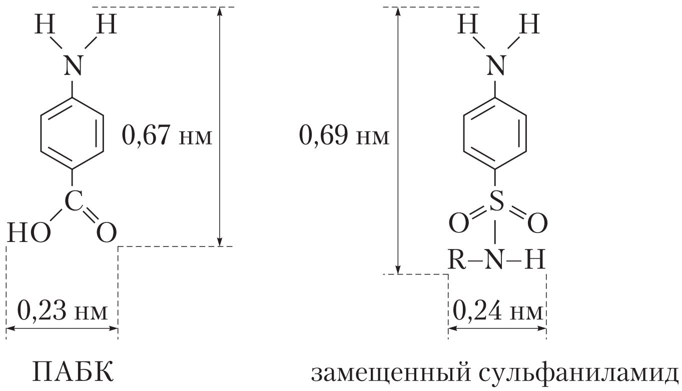


Рис. 10.1. Структурное сходство ПАБК и амида сульфаниловой кислоты

Человек получает готовую фолиевую кислоту из растительных продуктов питания, а ряд микроорганизмов, особенно кокковой группы (менинго-, пневмо- и гонококки), сами синтезируют ее.

Сульфаниламидные препараты, благодаря структурному и химическому сходству с ПАБК, блокируют синтез дигидрофолиевой кислоты на стадии образования дигидроптероиловой кислоты из дигидроптеридина и ПАБК с участием фермента дигидроптероатсинтазы (рис. 10.1). Подменяя ПАБК, сульфаниламиды образуют аналоги дигидрофолиевой кислоты, которые, однако, не обладают биологической активностью. Это приводит к уменьшению количества образовавшейся тетрагидрофолиевой кислоты, что обусловливает угнетение биосинтеза нуклеотидов, вследствие чего рост и размножение микроорганизмов подавляются.

Таким образом, антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются антиметаболитами по отношению к естественному метаболиту — ПАБК, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты в микроорганизмах.

В настоящее время синтезировано большое количество сульфаниламидных препаратов как короткого (необходимо принимать через каждые 4–6 ч), так и пролонгированного действия (прием два раза в сутки). Наибольшую антимикробную активность проявляют те производные белого стрептоцида, у которых заместитель (R) в амидной группе имеет гетероциклическую природу.

Сульфаниламидные препараты с пролонгированным действием (сульфадиметоксин, сульфапиридазин и др.) отличаются более высокой липофильностью, медленнее выводятся из организма, что может привести к развитию мочекаменной болезни или ее обострению.

ГЛАВА 11. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

11.1. Классификация и номенклатура гетероциклических соединений

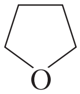
Гетероциклическими соединениями называют соединения, молекулы которых содержат циклы, включающие, наряду с атомами углерода, один или несколько гетероатомов (кислорода, азота, серы и др.). Это один из самых многочисленных классов органических соединений, на долю которого приходится около 2/3 всех известных природных и синтетических органических веществ.

Гетероциклические соединения классифицируют по следующим основным признакам:

- по размеру цикла;
- природе и числу гетероатомов;
- степени ненасыщенности.

По размеру цикла различают трех-, четырех- пяти-, шестичленные и т.д. Примеры насыщенных гетероциклов с разным числом атомов:

этиленоксид (трехчленный)

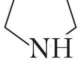


тетрогидрофуран (пятичленный)

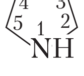
пиперидин (шестичленный)

По характеру гетероатома, входящего в состав цикла, различают кислород-, азот- и серосодержащие гетероциклы (с одним или несколькими гетероатомами).

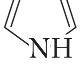
По характеру насыщенности гетероциклические соединения могут быть насыщенными, ненасыщенными и ароматическими:



пирролидин (насыщенный)



3-пирролин (ненасыщенный)

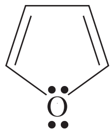


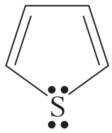
пиррол (ароматический)

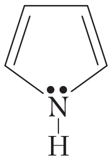
Различают также конденсированные системы из гетероциклов с ядром бензола и конденсированные системы из гетероциклов.

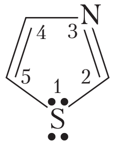
Наиболее широко в биологически важных молекулах распространены пяти- и шестичленные гетероциклы ароматического строения, поэтому они рассмотрены более подробно.

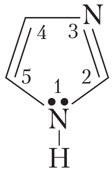
Номенклатура гетероциклических соединений. Для названия несложных гетероциклических соединений чаще используют тривиальные названия, сложившиеся исторически (всего таких названий около 60), в том числе:

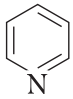

фуран (оксол)

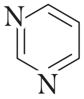

тиофен (тиоп)

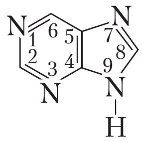

пиррол (азол)


тиазол


имидазол (1,3-диазол)


пиридин (азин)


пиримидин (1,3-диазин)

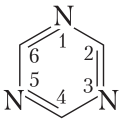

пурин

В остальных случаях используют систематические названия, составленные по специальным правилам ИЮПАК, которые несколько отличаются от принятых для большинства органических соединений.

Названия гетероциклических соединений формируют из специально предложенных для этой цели корней, суффиксов и префиксов (приставок). В основе названия лежит ***корень***, который указывает на членность (количество звеньев цикла): корень *-ир-* соответствует трехчленному, *-ет-* — четырехчленному, *-ол-* — пятичленному, *-ин-* — шестичленному циклу; корень *-ок-* используют для восьмичленных циклов. За корнем следует ***суффикс***: *-ан* или *-ен* указывает, является ли гетероцикл соответственно насыщенным или ненасыщенным (по аналогии с названиями углеводородов: этан — этен). Только для предельных азотистых гетероциклов приняты отличные суффиксы — *-ин* или *-идин*. Перед корнем дают ***приставку***, обозначающую природу гетероатома: кислород — *окса-*, сера — *тиа-*, азот — *аза-*. Таким образом, название насыщенного трехчленного цикла, содержащего один атом серы — тииран: ти- — сокращенная приставка тиа-, -ир- — корень (обозначает трехчленный цикл), -ан —суффикс (соответствует насыщенному соединению). Аналогично трехчленный кислородсодержащий ненасыщенный цикл называют «оксирен».

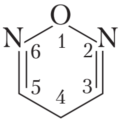
Если в гетероцикле несколько одинаковых гетероатомов, то их положение указывают с помощью числовых индексов, пронумеровав предварительно атомы

в цикле, а количество — с помощью приставок (ди-, три- и т.д.): например, 1,3,5-триазин



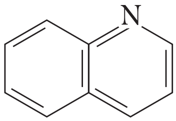
1,3,5-триазин

Если в гетероцикле есть разные гетероатомы, то их указывают в приставке в следующем порядке: окса- > тиа- > аза- (этот порядок является условным и не связан с химическими свойствами веществ). Далее в названии идут корень и суффикс, которые указывают соответственно размер и ненасыщенность цикла: например, 1,2,6-оксадиазин



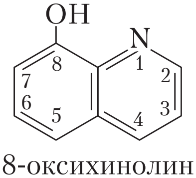
1,2,6-оксадиазин

Правила составления систематических названий применимы к любым гетероциклическим соединениям, в том числе и к тем, для которых есть устоявшиеся тривиальные названия, например систематическое название бициклического соединения с тривиальным названием хинолин — бензазин:



бензазин (хинолин)

Часто в химии вместо сложных систематических названий используют названия, составленные по несколько упрощенной системе, основанной на тривиальных названиях. Для этого в формуле молекулы «вычленяют» фрагмент, имеющий тривиальное название, а затем с помощью числовых индексов указывают положение заместителей. По такой схеме составлено, например, название «8-оксихинолин»:

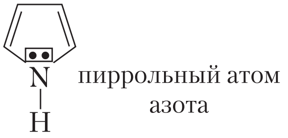


8-оксихинолин

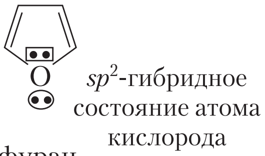
Для замещенных гетероциклов названия строятся так же, как и для замещенных ароматических углеводородов. Нумерацию атомов в гетероцикле начинают с гетероатома. Если в цикле имеется несколько гетероатомов, то их нумеруют по ближайшему пути от одного гетероатома к другому. В конденсированных системах сначала нумеруют атомы в гетероцикле с бо́льшим числом звеньев. В ряде случаев положение заместителей в гетероцикле можно обозначать α- и α′-заместителей (ближайших к гетероатому атомов углерода), β- и β′ (через один атом углерода) или γ- (для шестичленных циклов).

11.2. Пятичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами

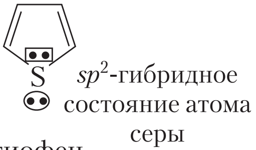
К пятичленным гетероциклам с одним гетероатомом относятся пиррол, тиофен, фуран и индол, с двумя гетероатомами — имидазол и пиразол (внутри цикла в прямоугольнике — неподеленная пара электронов на негибридной *p*-АО).



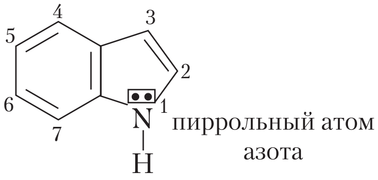
пиррол



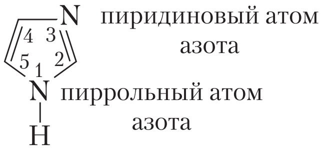
фуран



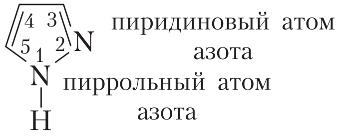
тиофен



индол



имидазол



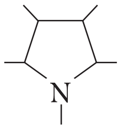
пиразол

Реакционными центрами гетероциклов являются гетероатомы, которые в зависимости от строения могут быть осно́вными (нуклеофильными) или кислотными центрами, а также π-сопряженная система ароматического кольца — нуклеофильный центр, по которому протекают реакции электрофильного замещения.

Ароматичность пятичленных гетероциклов. Все вышеуказанные гетероциклические соединения являются ароматическими, так как соответствуют критериям ароматичности. Например, у пиррола:

1) все атомы цикла находятся в состоянии sp^2-гибридизации;

2) плоский замкнутый σ-скелет

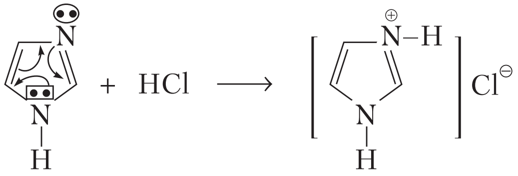


3) единая циклическая π-электронная система;

4) соответствие правилу Хюккеля: $4n + 2 = N$; у пиррола $4n + 2 = 6$, т.е. $n = 1$ — целое число.

11.2.1. Оснóвные и кислотные свойства пятичленных гетероциклов

Основные свойства выражены у атома азота пиридинового строения, так как пара электронов этого атома находится на sp^2-орбитали и не участвует в сопряжении. Поэтому, например, имидазол взаимодействует с сильными кислотами, образуя твердые соли:

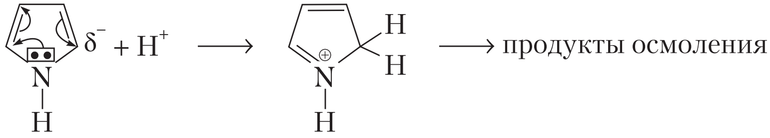


имидазол имидазолия хлорид

Основные свойства гетероатомов пиррола, фурана и тиофена проявляются слабо, так как пара электронов находится на p_z-орбитали, участвует в сопряжении и обеспечивает ароматичность гетероциклов. В соответствие с электроотрицательностью и поляризуемостью гетероатомов (N > O > S) основные свойства ослабевают в ряду

пиррол > фуран > тиофен.

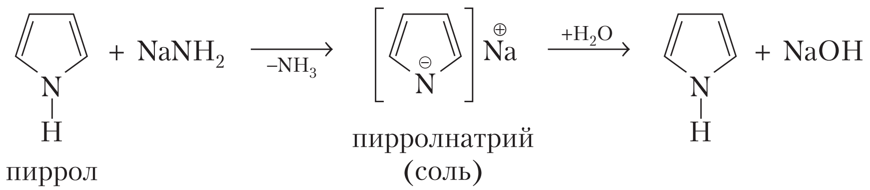
Пиррол и фуран являются ацидофобными («боятся» кислоты), так как в сильнокислой среде они присоединяют протон, цикл теряет ароматичность, становится неустойчивым и разрушается:



пиррол диеновый углеводород (неароматичен)

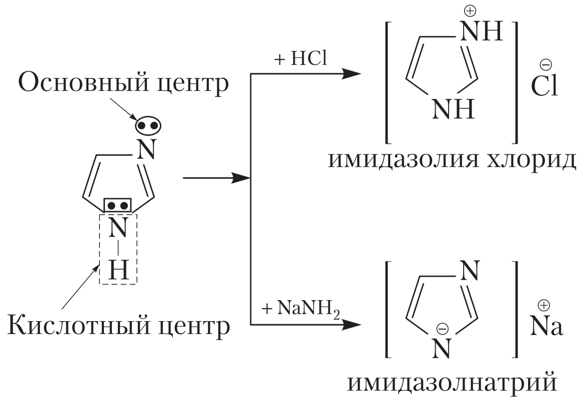
Тиофен устойчив к действию кислот, т.е. не является ацидофобным.

Кислотными свойствами обладает NH-группа, включающая атом азота пиррольного строения. NH-кислотные свойства проявляются в реакциях взаимодействия с активными металлами (натрием, калием) и амидом натрия ($NaNH_2$):

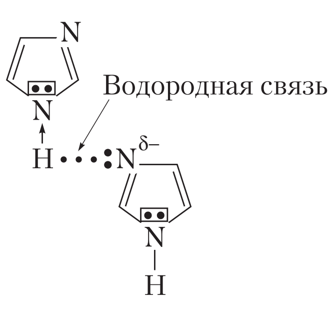


Полученная соль легко разлагается водой.

Наличие кислотных и основных центров в одной молекуле приводит к амфотерности:

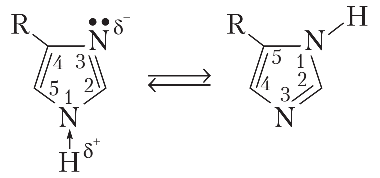


Кроме того, возможно образование межмолекулярных водородных связей:



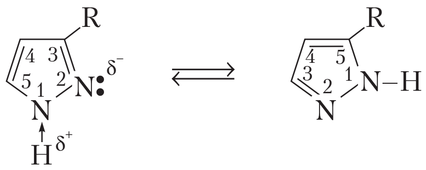
Следствием образования межмолекулярных водородных связей является ***прототропная таутомерия*** — быстрый межмолекулярный обмен протоном,

приводящий к существованию в равновесии 4R- и 5R-имидазола (нумерация атомов гетероцикла производится от пиррольного атома азота):



4R-имидазол 5R-имидазол

Подобное явление характерно и для пиразола:



3R-пиразол 5R-пиразол

11.2.2. Реакции электрофильного замещения

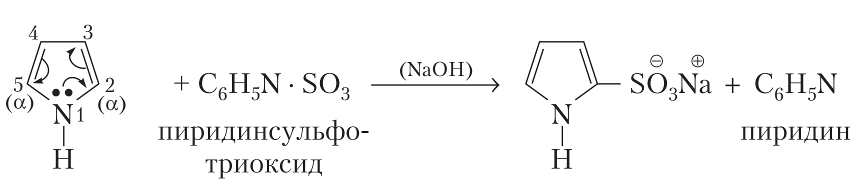
Пятичленные гетероциклы, подобно другим ароматическим соединениям, вступают в реакции нитрования, галогенирования, сульфирования и ацилирования. Особенности реакций S_E с участием пятичленных гетероциклов:

❒ пятичленные гетероциклы π-избыточны, поэтому их реакционная способность в реакциях S_E выше, чем у бензола;

❒ ацидофобные циклы фурана и пиррола нельзя нитровать и сульфировать в присутствии сильных минеральных кислот (азотной, серной), следует использовать специальные электрофильные реагенты;

❒ электрофильное замещение в пятичленных гетероциклах фурана, пиррола и тиофена идет преимущественно в α-положение, так как гетероатом проявляет +*M*-эффект и является электродонором (см. п. 6.4.7).

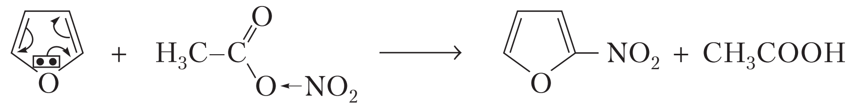
Сульфирование пиррола осуществляют с помощью специального апротонного сульфирующего реагента — пиридинсульфотриоксида:



пиррол; пиридинсульфотриоксид; α-пирролсульфонат натрия; пиридин

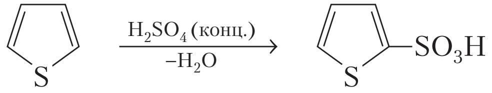
Пиррольный атом азота содержит на *p*-орбитали неподеленную пару электронов и вместе с двумя π-связями цикла образует π-избыточную ароматическую систему. Обладая +*M*-эффектом, который больше –*I*-эффекта, этот атом азота выступает в роли ЭД и ориентанта I рода, направляя электрофильный заместитель в α-положение.

При *нитровании фурана* в качестве нитрующего реагента используют ангидрид азотной и уксусной кислот — ацетилнитрат:



фуран ацетилнитрат α-нитрофуран уксусная кислота

Неацидофобный *тиофен нитруется* и *сульфируется* в присутствии азотной и серной кислот:



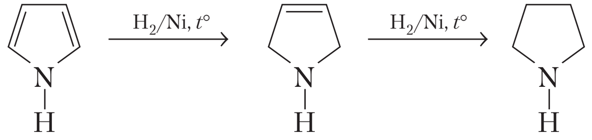
тиофен тиофен-2-сульфокислота

Нитрование и сульфирование имидазола и пиразола осуществляется обычными реагентами: у пиразола в положение 4, у имидазола — в положения 4 и 5.

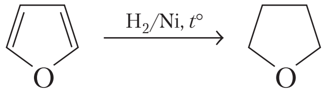
У индола реакции S_E осуществляются, главным образом, в положение 3 ароматического кольца.

11.2.3. Гидрирование гетероциклов

Пиррол и фуран при каталитическом гидрировании превращаются соответственно в насыщенные гетероциклы — пирролидин и тетрагидрофуран:

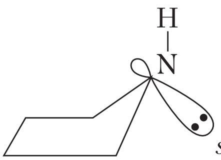


пиррол 3-пирролин пирролидин



фуран тетрагидрофуран

Пирролидин проявляет свойства вторичного алифатического амина, тетрагидрофуран — простого эфира. Цикл пирролидина находится преимущественно в виде конформера уплощенного конверта:



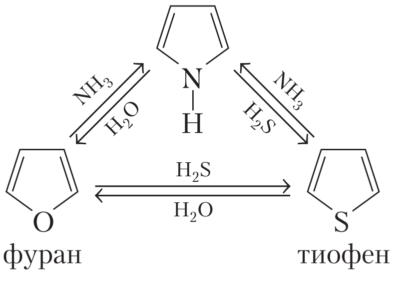
sp^3-орбиталь атома азота

Пара электронов атома азота свободна, находится на sp^3-гибридной орбитали, поэтому основные свойства ($K_b = 10^{-3}$) пирролидина проявляются значительно сильнее, чем у пиррола ($K_b = 10^{-14}$). Циклы пирролидина присутствуют в структуре аминокислоты пролина и алкалоида никотина.

11.2.4. Взаимные превращения пятичленных гетероциклов (с одним гетероатомом)

Все пятичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом генетически связаны.

При нагревании до температуры ~400 °С над катализатором Al_2O_3 — реакция Юрьева — происходят превращения фурана, пиррола и тиофена друг в друга:

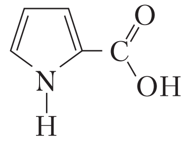


Практическая значимость реакции Юрьева заключается в возможности получения пиррола и тиофена из фурана.

11.2.5. Биологически активные производные пятичленных гетероциклов

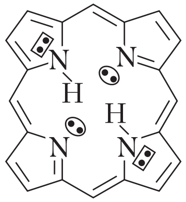
Производные пиррола. Пиррольное и пирролидиновое кольцо встречается во многих природных соединениях.

Пирролидин входит в состав природной аминокислоты ***пролина*** (пирролидин-2-карбоновой кислоты)



пролин

Четыре пиррольных кольца входят в структуру тетрапиррольного соединения ***порфина***



порфин

Плоская молекула порфина представляет собой сопряженную систему из 26π-электронов (11 двойных связей и 2 неподеленные пары электронов пиррольных атомов азота). Большая энергия сопряжения (840 кДж/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

Порфирины — замещенные порфины — находятся в природе в виде комплексов с ионами металлов. Комплекс замещенного порфирина с ионом Fe^{2+} входит в состав гемопротеинов, к которым относятся кислородпереносящие белки, в частности гемоглобин, цитохромы и некоторые ферменты. Комплексы порфиринов с ионом магния лежат в основе структуры хлорофиллов.

Витамин B_{12} близок по строению порфириновым комплексам металлов. В его составе корриновый фрагмент образует комплекс с ионами кобальта. Витамин B_{12} необходим для нормального кроветворения.

Производные индола. Индол — конденсированное гетероциклическое соединение — система ядер пиррола и бензола. Встречается в составе различных соединений, обладающих биологической активностью. Важнейшие из них — аминокислота ***триптофан*** и продукты его метаболических превращений — триптамин и серотонин (рис. 11.1).

Триптамин — биогенный амин, обладающий сосудосуживающим эффектом. ***Серотонин*** регулирует кровяное давление, температуру тела, дыхание, участвует в тормозных нервных процессах. Нарушение обмена серотонина отмечено при шизофрении.

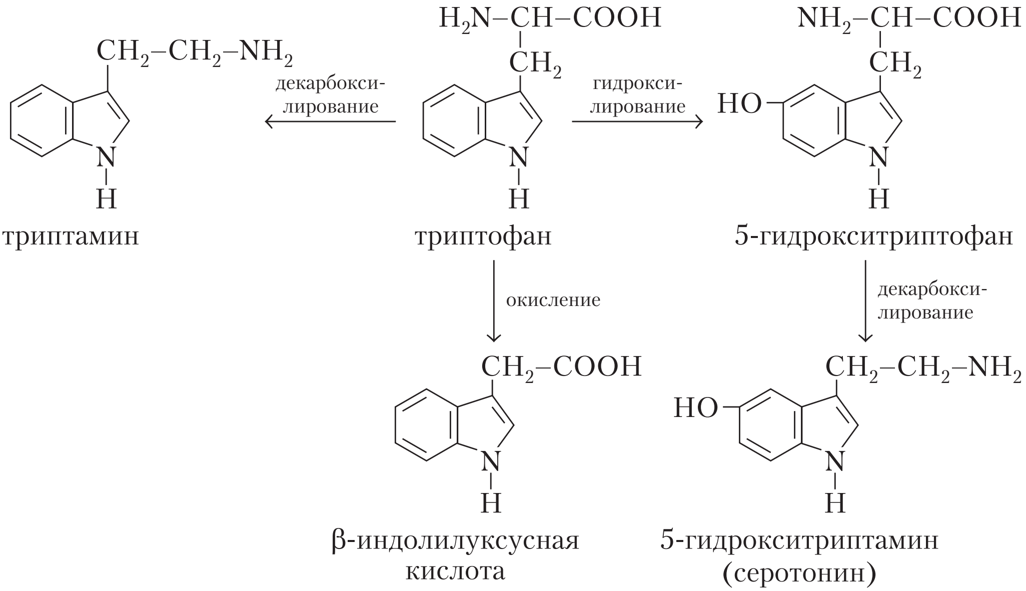
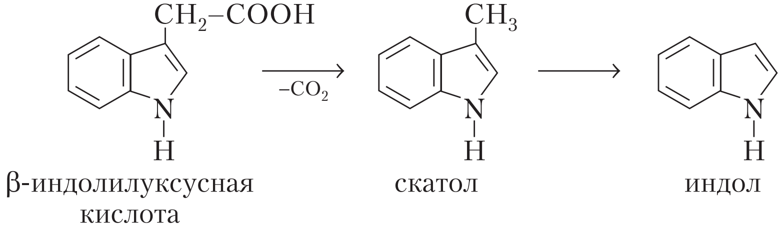
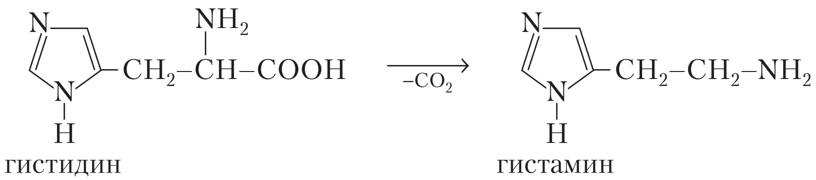


Рис. 11.1. Метаболические превращения триптофана

В кишечнике триптофан окисляется микроорганизмами до β-индолилуксусной кислоты (см. рис. 11.1), которая превращается в ядовитые скатол и индол:



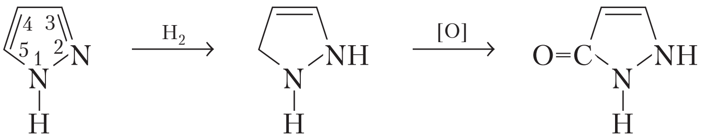
Производные имидазола. Имидазол является структурным компонентом аминокислоты — гистидина, входящего в состав природных белков. При декарбоксилировании гистидин превращается в биогенный амин — гистамин:



Для гистамина характерен широкий спектр действия. В отличие от других биогенных аминов он проявляет сосудорасширяющий эффект, накапливается в очаге воспаления. Это имеет определенный биологический смысл: вызывая

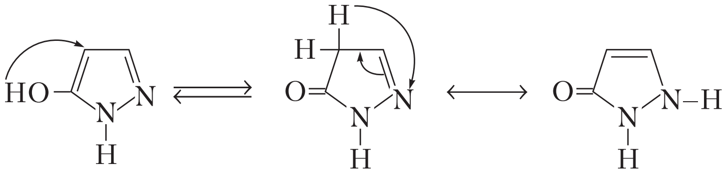
расширение сосудов, гистамин ускоряет приток лейкоцитов с кровью, способствует борьбе с инфекцией. Гистамин участвует в регуляции секреции соляной кислоты в желудке и широко используется в клинической практике для изучения секреторной деятельности желудка (гистаминовая проба). В ответ на присутствие аллергена гистамин высвобождается из тучных клеток, вызывая аллергическую реакцию. При повышенной чувствительности к гистамину, используются антигистаминные препараты (димедрол, супрастин). Гистамину приписывают даже роль медиатора боли. Хотя болевой синдром является очень сложным процессом, но участие гистамина в нем не подлежит сомнению.

Производные пиразола. В природе производственные пиразола не встречаются, их получают синтетическим путем. Продуктом частичного восстановления пиразола является ***пиразолин***, при окислении которого по C_5-атому получают пиразолон-5:



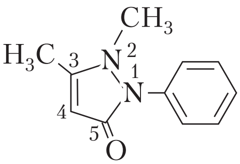
пиразол (1,2-диазол) пиразолин пиразолон-5

Пиразолон-5 существует в виде гидрокси- и оксоформ, находящихся в растворе в равновесии:

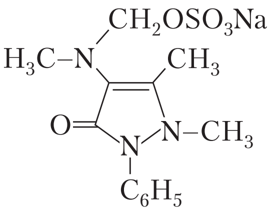


гидроксиформа оксоформы

На основе пиразолона-5 созданы такие лекарственные средства, как антипирин и анальгин:



антипирин
(2,3-диметил-1-фенилпиразолон-5)

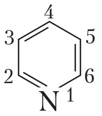


анальгин
(2,3-диметил-1-фенил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия)

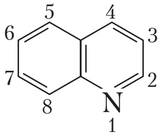
Антипирин — один из первых синтетических анальгетиков, производных пиразолона, нашедших применение в качестве обезболивающих средств. *Анальгин* широко используется как болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное средство при головных болях, невралгиях, радикулите, гриппе, ревматизме.

11.3. Шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами азота

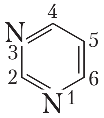
Для биологических систем наибольшее значение из шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом азота имеют пиридин и хинолин, а с двумя гетероатомами азота — пиримидин:



пиридин



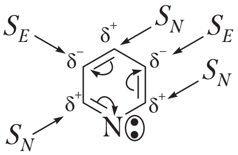
хинолин



пиримидин

В состав этих циклов входят пиридиновые атомы азота, которые являются осно́вными и нуклеофильными реакционными центрами. Все указанные гетероциклы — это ароматические соединения.

Атом азота в шестичленном цикле пиридина проявляет электроноакцепторные свойства, оказывая отрицательный индуктивный и отрицательный мезомерный эффекты (–*M*-, –*I*-эффект), что вызывает нарушение симметрии π-электронной системы и появление в кольце как электрофильных, так и нуклеофильных реакционных центров

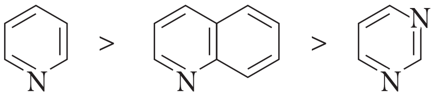


–*I*(=N–), –*M*(=N–)/ЭА

В связи с этим пиридин, например, вступает в реакции как электрофильного, так и нуклеофильного замещения. Реакции S_E протекают преимущественно в положения 3 и 5, S_N — в положения 2, 4 и 6.

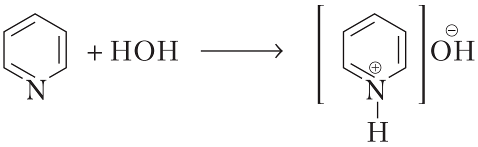
11.3.1. Осно́вные свойства шестичленных гетероциклов

Пиридин проявляет основные свойства ($K_b = 2{,}3 \cdot 10^{-9}$) и является гораздо более сильным основанием, чем пиррол ($K_b \sim 2{,}5 \cdot 10^{-14}$). Это связано с тем, что пара электронов пиридинового атома азота, находящаяся на sp^2-орбитали, не участвует в сопряжении и достаточно легко взаимодействует с протоном. Поэтому основность убывает в ряду



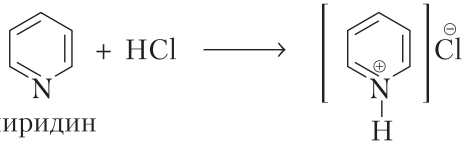
пиридин > хинолин > пиримидин

Водные растворы пиридина имеют основную реакцию и окрашивают лакмус в синий цвет:



пиридин — пиридинийгидроксид

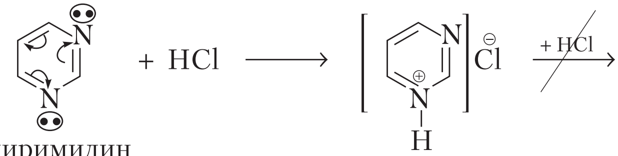
С сильными минеральными и органическими кислотами пиридин образует хорошо кристаллизующиеся соли:



пиридин — пиридинийхлорид

Хинолин проявляет более слабые основные свойства ($K_b = 6{,}3 \cdot 10^{-10}$), чем пиридин.

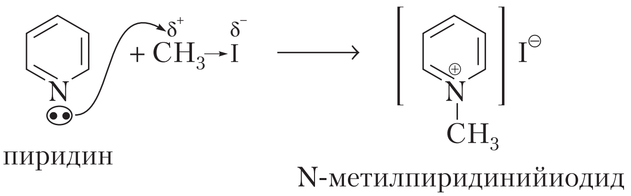
У ***пиримидина*** основность ниже из-за наличия второго пиридинового атома азота, который является электроноакцептором и ослабляет основные свойства. Поэтому пиримидин вступает во взаимодействие не с 2 моль HCl, а только с одним:



пиримидин — пиримидинийхлорид

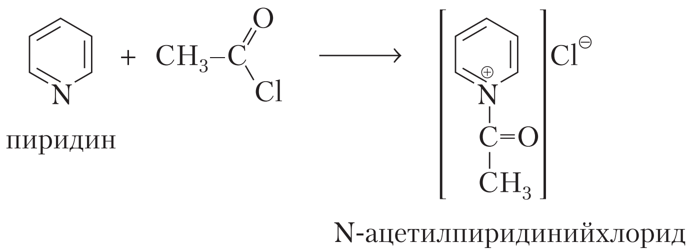
11.3.2. Нуклеофильные свойства шестичленных гетероциклов

Нуклеофильные свойства пиридина проявляются в реакциях *алкилирования* при взаимодействии, например, с алкилгалогенидами. В результате образуются четвертичные алкилпиридиниевые соли:



В таких солях за счет положительного заряженного атома азота гетероциклическое кольцо пиридина становится еще более электронодефицитным и поэтому более восприимчивым к нуклеофильной атаке.

Нуклеофильные свойства пиридина подтверждаются также легкостью проведения *ацилирования*, например, при взаимодействии пиридина с хлорангидридами карбоновых кислот с образованием *N*-ацилпиридиниевых солей:

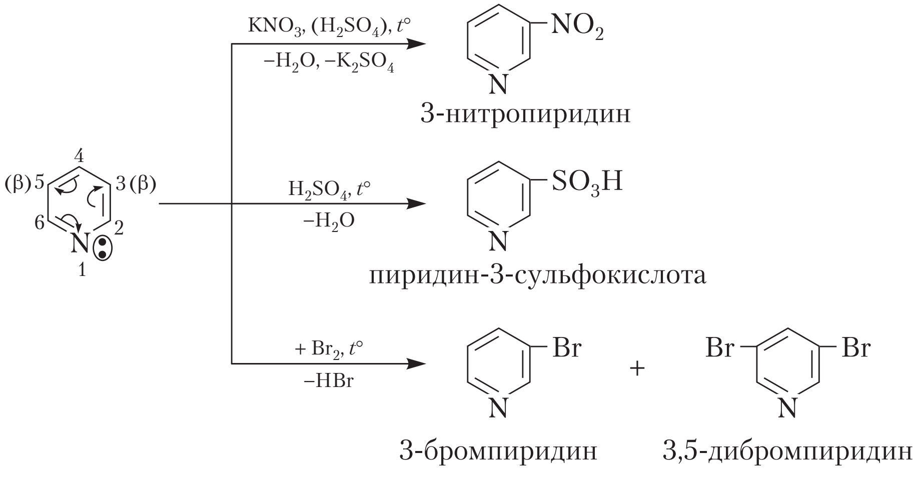


11.3.3. Реакции электрофильного замещения

Пиридин является ароматическим соединением, поэтому вступает в реакции сульфирования, нитрования, галогенирования, протекающие как реакции электрофильного замещения в цикле.

Реакционная способность пиридина в этих реакциях ниже, чем у бензола, так как пиридиновый атом азота проявляет электроноакцепторные свойства (–*M*-, –*I*-эффекты) и пиридин относят к π-недостаточным системам. Замещение происходит главным образом в положения 3 и 5 (β-положение), поскольку пиридиновый атом азота может быть приравнен к заместителю II рода (подобно нитрогруппе $–NO_2$; см. п. 6.4.7).

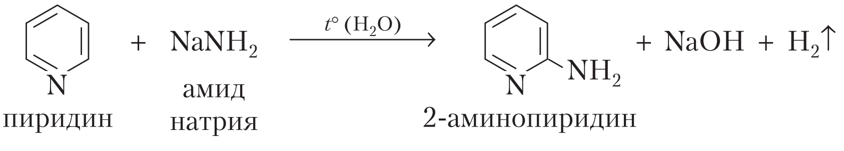
Пиридиновый цикл не является ацидофобным, поэтому для нитрования и сульфирования пиридина используются обычные реагенты



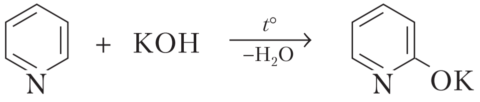
У хинолина подобные реакции протекают в положения 6 и 8 бензольного кольца. Для пиримидина реакции S_E не характерны, так как он является сильно π-недостаточным из-за наличия в цикле двух электроноакцепторных атомов азота.

11.3.4. Реакции нуклеофильного замещения

Реакции нуклеофильного замещения у пиридина могут протекать по положениям 2, 4 и 6. При действии на пиридин амида натрия — ***реакция Чичибабина*** — можно получить 2- или 4-аминопиридины):



Подобным образом протекает реакция с KOH:

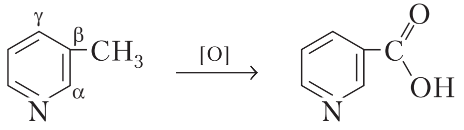


калиевая соль 2-гидроксипиридина

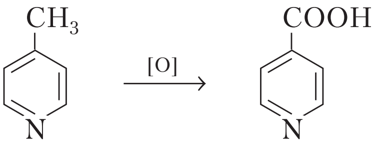
Реакционная способность пиримидина в реакциях S_N выше, чем у пиридина; у хинолина такие реакции протекают в положение 2.

11.3.5. Реакции окисления и восстановления шестичленных гетероциклов

Пиридин устойчив к окислению, поэтому *окисление* протекает по боковой цепи гомологов пиридина — α-, β-, γ-пиколинов:

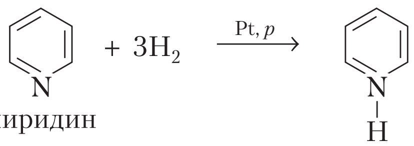


β-пиколин — никотиновая (β-пиридинкарбоновая) кислота



γ-пиколин — изоникотиновая (γ-пиридинкарбоновая) кислота

Восстановление пиридина осуществляется в присутствии катализатора при повышенном давлении и приводит к образованию насыщенного гетероциклического соединения — пиперидина:



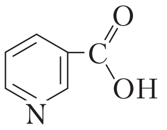
пиридин — пиперидин

Основность пиперидина ($K_b = 2 \cdot 10^{-3}$) сравнима с основностью вторичных аминов, т.е. пиперидин проявляет более сильные основные свойства, чем пиридин.

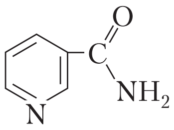
11.3.6. Биологически важные производные шестичленных гетероциклов

Производные пиридина и хинолина составляют большую группу лекарственных средств и участников метаболизма.

Производные пиридина. Никотиновая кислота и никотинамид (амид никотиновой кислоты) известны как две формы витамина PP (витамин B_5):



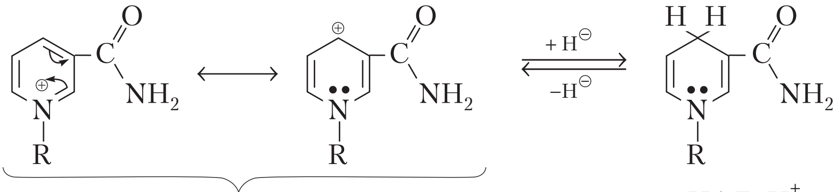
никотиновая кислота



никотинамид

Они применяются в медицине для лечения пеллагры.

Никотинамид в виде катиона алкилпиридиния входит в состав кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ). Эти коферменты являются составной частью окислительно-восстановительных ферментов дегидрогеназ. Окисленная форма кофермента и его фосфата (НАД$^+$, НАДФ$^+$) служит акцептором гидрид-иона при биологическом дегидрировании, превращаясь при этом в восстановленную форму — НАД+Н$^+$ (НАДФ+Н$^+$):



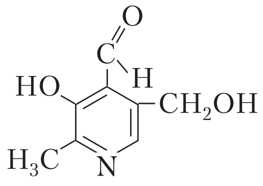
Резонансные формы катиона алкилпиридиния (никотинамида)

НАД+Н$^+$

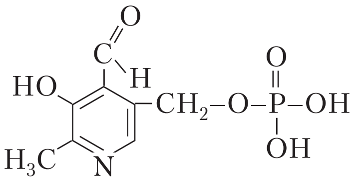
Реакции с участием НАД$^+$ обратимы: в процессе присоединения гидридного иона и превращения в НАД+Н$^+$ никотинамидный фрагмент теряет ароматичность, поэтому легко отщепляет гидрид-ион, превращаясь в ароматический НАД$^+$.

Примером окислительно-восстановительного процесса с участием НАД$^+$ может служить обратимое окисление молочной кислоты в пировиноградную, катализируемое ферментом лактатдегидрогеназой (см. п. 10.2.3).

Пиридиновое кольцо входит в состав витамина B_6 — пиридоксаля, который в виде фосфорного эфира — пиридоксальфосфата участвует в реакциях трансаминирования аминокислот



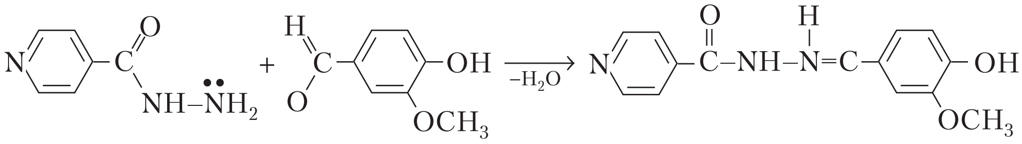
пиридоксаль



пиридоксальфосфат

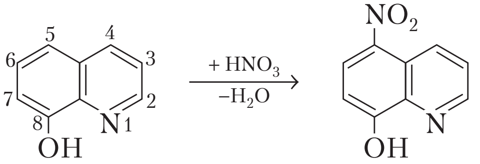
Производные изоникотиновой (γ-пиридинкарбоновой) кислоты — тубазид и фтивазид — лекарственные средства противотуберкулезного действия. Фтивазид менее токсичен, чем тубазид.

Фтивазид получают путем конденсации (A_N-реакция) тубазида с ароматическим альдегидом ванилином:



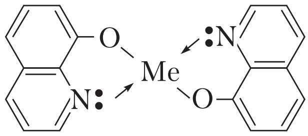
тубазид ванилин фтивазид

Производные хинолина. Ядро хинолина входит в состав лекарственных средств — 8-гидроксихинолина и 8-гидрокси-5-нитрохинолина (5-НОК), которые применяются как бактерицидные средства. 5-НОК получают нитрованием 8-гидроксихинолина:



8-гидроксихинолин 8-гидрокси-5-нитрохинолин

Биологическое действие этих лекарственных средств основано на их способности к образованию прочных хелатных комплексов с ионами металлов (Me), необходимых для жизнедеятельности бактерий:

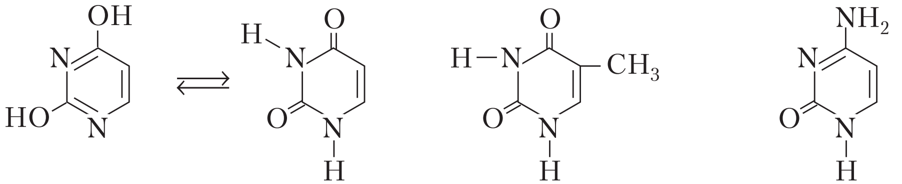


хелатный комплекс, 8-гидроксихинолина
с ионом двухвалентного металла

8-Гидроксихинолин широко применяется также в качестве аналитического реагента.

Производные пиримидина. Наиболее важными производными пиримидина являются азотистые основания нуклеиновых кислот — пиримидиновые азоти-

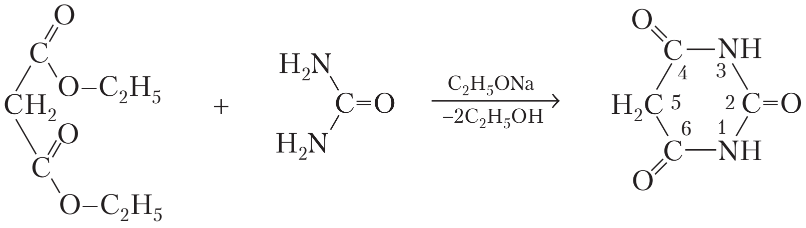
стые основания — урацил, тимин и цитозин. Для них характерна лактим-лактомная таутомерия:



урацил (2,4-дигидроксипиримидин) лактимная форма; лактамная форма; тимин (5-метилурацил) лактамная форма; цитозин (4-амино-2-гидроксипиримидин) амино-лактамная форма

К гидроксипроизводным пиримидина относится 2,4,6-тригидроксипиримидин — барбитуровая кислота, которую можно рассматривать и как циклический уреид малоновой кислоты (см. п. 9.1).

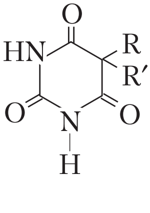
Барбитуровая кислота может быть получена при взаимодействии малонового эфира с мочевиной в присутствии этоксида натрия:



малоновый эфир; мочевина; барбитуровая кислота

По атому углерода в положении 5 благодаря CH-кислотности барбитуровая кислота проявляет более сильные кислотные свойства, чем уксусная кислота. Для барбитуровой кислоты характерны два типа таутомерии — лактим-лактамная и кето-енольная (рис. 11.2).

В качестве снотворных и противосудорожных средств используются 5,5-дизамещенные производные барбитуровой кислоты — барбитураты — барбитал ($R = R' = C_2H_5$) и фенобарбитал ($R = C_2H_5$, $R' = C_6H_5$)



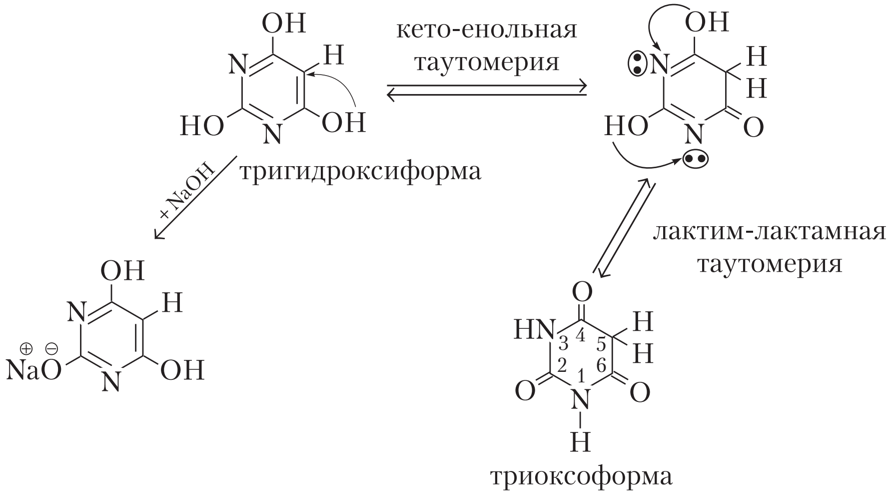
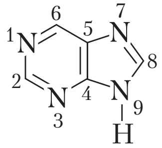


Рис. 11.2. Таутомерные формы барбитуровой кислоты

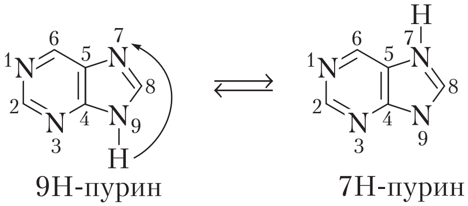
11.4. Конденсированные гетероциклы

Среди конденсированных систем из гетероциклов важнейшими являются бициклические. Из бициклических гетероциклов наиболее распространены в природе пурин и его производные.

Пурин образован двумя конденсированными гетероциклами — пиримидином и имидазолом:



В положениях 1, 3 и 7 пуринового кольца находятся пиридиновые атомы азота (осно́вные центры), в положении 9 — пиррольный атом азота (NH-кислотный центр). Наличие кислотного и основных центров в одном цикле приводит к явлению прототропной таутомерии:

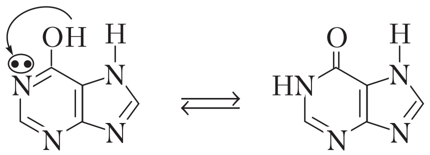


Пурин является ароматическим соединением, содержит сопряженную 10π-электронную систему, устойчив к действию окислителей.

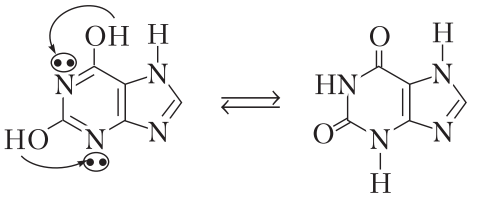
Пурин — амфотерное соединение: представляет собой слабую NH-кислоту (pK_a = 8,9) и слабое основание (pK_b = 11,6). Основные свойства проявляет пиридиновый атом азота в имидазольном кольце. Основность пиридиновых атомов азота кольца пиримидина понижена из-за их электроноакцепторного влияния друг на друга.

Производные пурина условно можно подразделить на два ряда: производные 7H- и 9H-пурина.

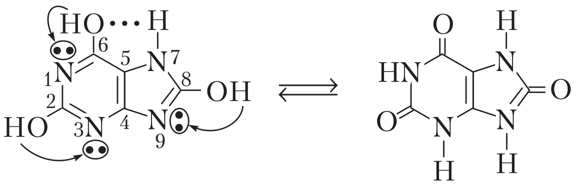
К *гидроксипроизводным 7H-пурина* относятся гипоксантин, ксантин и мочевая кислота, а также метилированные ксантины — алкалоиды пуринового ряда. Для гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты характерна лактим-лактамная таутомерия:



гиппоксантин (6-гидроксипурин) лактимная форма — лактамная форма



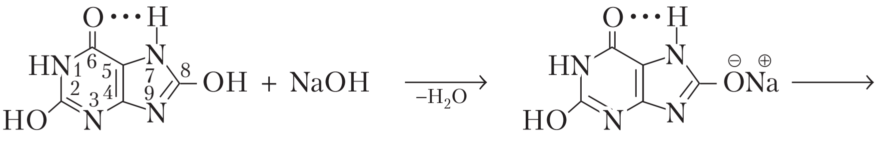
ксантин (2,6-дигидроксипурин) лактимная форма — лактамная форма



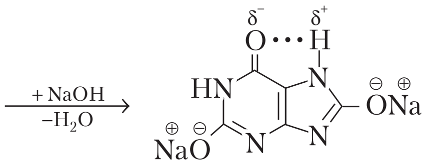
мочевая кислота (2,6,8-тригидроксипурин) лактимная форма — лактамная форма

Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Выделяется с мочой (0,5–1,0 г в сутки).

В лактимной форме мочевая кислота является двухосновной кислотой за счет гидроксильных групп при C_2 и C_8, а атом кислорода при C_6 образует внутримолекулярную водородную связь с атомом водорода у N_7. При взаимодействии со щелочами образуются два ряда солей — кислые по гидроксилу при C_8 и средние соли по гидроксильным группам при C_8 и C_2:



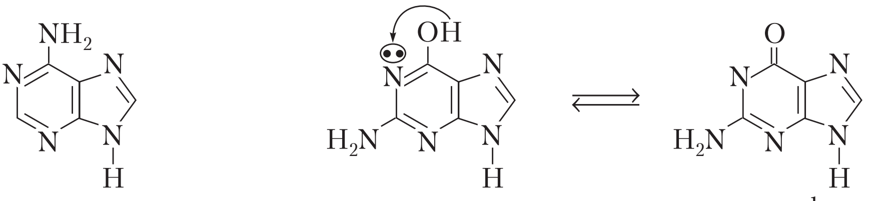
мочевая кислота — мононатриевая соль (плохо растворимая)



динатриевая соль (хорошо растворимая)

Соли мочевой кислоты — ураты — плохо растворимы в воде и могут откладываться в суставах при подагре, а при некоторых нарушениях в организме — в виде почечных камней.

К *производным 9H-пурина* относят входящие в состав нуклеиновых кислот аденин и гуанин — пуриновые азотистые основания. Для гуанина возможна лактим-лактамная таутомерия:



аденин (6-аминопурин) — гуанин (2-амино-6-гидроксипурин) лактимная форма — лактамная форма

ГЛАВА 12. АЛКАЛОИДЫ. ФЛАВОНЫ И ФЛАВОНОИДЫ

12.1. Алкалоиды

Алкалоиды — азотсодержащие гетероциклические органические основания природного (преимущественно растительного) происхождения с молекулярной массой 300–400.

Как правило, алкалоиды представляют собой третичные амины, поэтому в растениях они содержатся чаще всего в виде солей органических кислот (лимонной, яблочной, винной, щавелевой и др.).

Содержание алкалоидов в растениях невелико (от 0,001 до 2 %), однако известны уникальные растения, в которых оно достигает 10–18 % (например, кора хинного дерева, листья табака и др.). Часто алкалоиды локализуются лишь в определенных органах растений, например в листьях, семенах, клубнях, коре.

Ранее алкалоидам давали тривиальные названия, используя видовые или родовые названия растений алкалоидоносов с прибавлением суффикса ***-ин***, например, атропин (выделен из растения Atropa belladonna), стрихнин (из Strychnos nux Vomica).

Большинство алкалоидов — бесцветные кристаллические вещества без запаха с горьким вкусом, практически нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в органических растворителях (хлороформе, эфире, спирте, бензоле и др.). Некоторые алкалоиды, например никотин, в виде основания при комнатной температуре представляют жидкость с сильным, неприятным запахом. Большинство алкалоидов оптически активные вещества, так как содержат в своей структуре хиральные центры и синтезируются в растениях в виде определенного энантиомера.

12.1.1. Биосинтез алкалоидов в растениях

Биосинтез алкалоидов осуществляется в основном из аминокислот: лизина, аргинина, тирозина, орнитина, аспарагиновой кислоты или их производных, например дофамина. Основными реакциями при биосинтезе большинства алкалоидов являются реакции декарбоксилирования и окислительного дезаминирования, переаминирования, метилирования, а также циклизации до карбо- и гетероциклических структур с последующей конденсацией циклов.

По вопросу о роли алкалоидов в жизнедеятельности растений высказывались различные гипотезы. Согласно одной из точек зрения алкалоиды представляют собой конечные продукты регрессивного обмена веществ, в виде которых

растительные организмы освобождаются от избыточного азота. По мнению других авторов, алкалоиды являются защитными веществами от вредителей данного растения. Действительно, большинство алкалоидов являются сильными ядами. В настоящее время ученые считают, что верны обе точки зрения, и, более того, большинство исследователей склоняется к мнению о том, что алкалоиды являются активными участниками обмена веществ в растениях, выполняя функцию биорегуляторов, позволяющих растениям активно приспосабливаться к изменяющимся условиям внешней среды. Содержание алкалоидов и их спектр в растениях различные в разные периоды года, зависят от освещенности, влажности, микроэлементного состава почвы, периода вегетации.

Алкалоиды, хотя и являются токсичными для человека и могут вызвать отравление, в малых дозах обладают выраженным физиологическим действием и применяются как лекарственные средства.

12.1.2. Классификация алкалоидов

Первоначально алкалоиды классифицировали по филогенетическому признаку, объединяя в одну группу все соединения, выделенные из растений одного рода (например, алкалоиды опийного мака, красавки, хинного дерева, ипекакуаны).

После установления химической структуры алкалоидов была принята химическая классификация алкалоидов, основанная на строении гетероциклов, входящих в их состав. Согласно этой классификации, большинство алкалоидов медицинского применения делят на следующие группы:

- производные пиридина и пиперидина (никотин, лобелин и его спутники);
- производные хинолина (хинин, хинидин, цинхонин);
- производные изохинолина (морфин, папаверин, сальсолин и сальсолидин);
- производные индола (гармин, эзерин, стрихнин);
- производные имидазола (пилокарпин);
- производные пурина (кофеин, теобромин, теофиллин);
- производные 1-метилпирролизидина (платифиллин, саррацин);
- производные тропана (атропин, гиосциамин, скополамин, кокаин);
- ациклические алкалоиды и алкалоиды с экзоциклическим атомом азота (эфедрин, сферофизин, колхицин).

Для обнаружения алкалоидов применяют общие — присущие целой группе алкалоидов — и частные реакции, специфичные для определенного алкалоида.

12.1.3. Общие реакции обнаружения алкалоидов

Общие реакции основаны на способности алкалоидов, как оснований, давать простые или комплексные соли с различными, чаще комплексными, кислотами, солями тяжелых металлов, комплексными иодидами. Продукты взаимодействия этих реактивов с алкалоидами, как правило, нерастворимые в воде вещества,

поэтому такие общие реакции называют ***реакциями осаждения***. Рассмотрим наиболее важные из них.

Реакция с таннином. Таннин относится к дубильным веществам и является производным дигалловой кислоты и глюкозы. При добавлении к раствору соли алкалоида свежеприготовленного раствора таннина выпадает осадок белого или желтоватого цвета.

Эта реакция лежит в основе оказания первой помощи больному при отравлении алкалоидами. Больному дают выпить раствор таннина или крепкий свежезаваренный чай, который содержит таннин и другие дубильные вещества. В результате в пищеварительном тракте алкалоид выпадает в виде нерастворимого осадка и при последующем промывании желудка удаляется из организма.

Реакция с раствором иода в иодиде калия. При взаимодействии раствора I_2 в KI (*реактив Бушарда*, *Вагнера*, *Люголя*) с подкисленным водным раствором солей алкалоидов образуется бурый осадок.

Реакция с пикриновой кислотой. Почти со всеми алкалоидами (кроме кофеина, морфина, колхицина и теобромина) при взаимодействии с 1%-ным водным раствором пикриновой кислоты образуются пикраты — осадки желтого цвета.

Реакция с фосфорномолибденовой кислотой. Реакция с фосфорномолибденовой кислотой $H_3PO_4 \cdot 12\ MoO_3 \cdot 2\ H_2O$ (*реактив Зонненштейна*) является одной из наиболее чувствительных на алкалоиды. При добавлении к раствору алкалоида реактива Зонненштейна образуется аморфный осадок желтоватого цвета, который вследствие восстановления молибденовой кислоты через некоторое время приобретает сине-зеленую окраску.

Реакция с фосфорновольфрамовой кислотой. Почти все алкалоиды при взаимодействии с фосфорновольфрамовой кислотой $H_3PO_4 \cdot 12WoO_3 \cdot 2H_2O$ (*реактив Шейблера*) образуют аморфные осадки белого цвета.

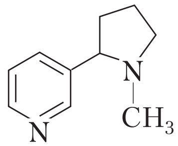
Реакция с сулемой, иодидом ртути (висмута). Алкалоиды образуют нерастворимые в воде комплексные соли при взаимодействии с сулемой ($HgCl_2$), иодидом ртути, иодидом висмута.

Для обнаружения алкалоидов используют и ***реакции окрашивания***, которые основаны: на реакции дегидратации алкалоидов в присутствии концентрированной H_2SO_4; окислении алкалоидов; реакции конденсации алкалоидов с альдегидами в присутствии концентрированных кислот (H_2SO_4, HNO_3).

Данные реакции обусловлены особенностями химической структуры молекул алкалоидов и присутствием определенных функциональных групп. Так, морфин и другие алкалоиды опиумного мака дают характерное фиолетовое окрашивание с *реактивом Марки* (концентрированная H_2SO_4 и формальдегид).

12.1.4. Отдельные представители разных групп алкалоидов

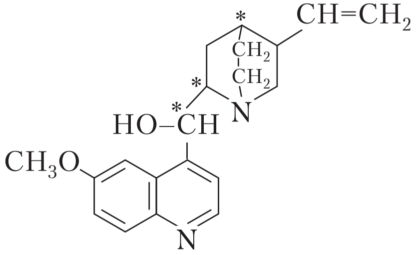
Никотин — один из самых известных алкалоидов табака (Nicotiana tabacum). В своей структуре содержит ядро пиридина и ядро полностью гидрированного пиррола — пирролидина



никотин

По атому азота пиридинового ядра никотин проявляет основные свойства. Никотин и некоторые его производные являются ганглиоблокаторами, которые действуют на Н-холинорецепторы центральной и периферической нервной системы, активируя их в малых дозах и угнетая в больших. При остром отравлении никотином сначала наблюдаются тошнота, рвота и брадикардия, а затем — тахикардия, судороги и угнетение дыхания.

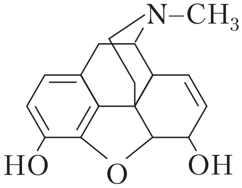
Хинин — алкалоид, выделенный из коры хинного дерева. По химической структуре является производным хинолина (2,β-бензопиридина) и хинуклидина



хинин

Хинин и его производные обладают жаропонижающим и антималярийным действием — губительно действует на гаметоцитные формы малярийных плазмодиев.

Морфин — главный алкалоид, получаемый из опия — высохшего на воздухе млечного сока незрелых плодов снотворного мака, где он находится наряду с папаверином, кодеином, тебаином и десятками других алкалоидов. По строению углеродно-азотистого скелета молекулы морфин относится к алкалоидам группы изохинолина



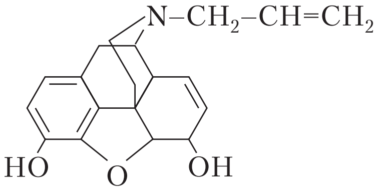
морфин

Основным фармакологическим эффектом действия морфина является болеутоляющий. Болеутоляющее действие морфина обусловлено его взаимодействием с опиатными рецепторами — рецепторами, с которыми связываются эндогенные опиатные пептиды — эндорфины и энкефалины.

Морфин относится к группе наркотических анальгетиков. Одним из типичных проявлений психотропного действия морфина является вызываемое им состояние эйфории, проявляющееся повышением настроения, ощущением душевного комфорта, положительным восприятием окружающей обстановки и жизненных перспектив независимо от реальной действительности. При многократном применении морфина формируется зависимость. Прекращение инъекций морфина вызывает состояние абстиненции, или «ломки», проявляющееся угнетенным состоянием и сильнейшими болями в мышцах, костях и суставах.

Среди искусственно полученных производных морфина следует упомянуть *героин* (диацетилморфин) — один из наиболее распространенных наркотиков со значительно более сильным наркотическим действием, чем морфин, а также соединение Бентли. Эти препараты не только оказывают болеутоляющие наркотические эффекты, но и вызывают серьезные нарушения дыхания.

Следует отметить, что производное морфина, полученное заменой N-метильной группы на более объемный аллильный углеводородный радикал, — ***налорфин*** (N-аллилнорморфин) является конкурентным антагонистом морфина и других наркотических анальгетиков и часто применяется для лечения наркомании



налорфин

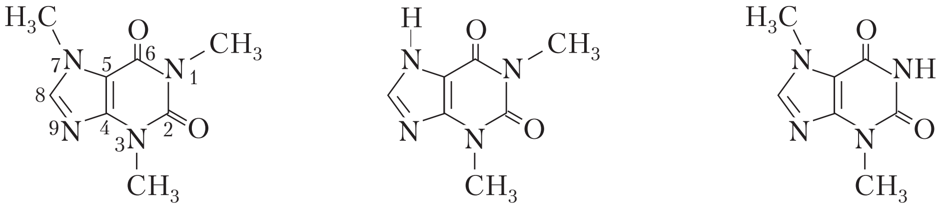
Папаверин также является алкалоидом опиумного мака, но отличается от морфина по химической природе, является производным изохинолина

папаверин

Папаверин обладает спазмолитическим и умеренным сосудорасширяющим действием, применяется при лечении гипертонии и стенокардии, при спазмах

сосудов мозга, гладкой мускулатуры органов брюшной полости. Из синтетических аналогов папаверина наиболее широко известны препараты но-шпа и дибазол.

Кофеин, ***теофиллин***, ***теобромин*** — алкалоиды группы пурина. В основе их строения лежит ядро ксантина — 2,6-дигидроксипурина



кофеин (1,3,7-триметилксантин) теофиллин (1,3-диметилксантин) теобромин (3,7-диметилксантин)

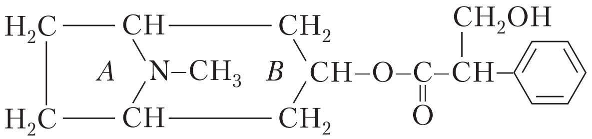
Основными природными источниками пуриновых алкалоидов являются листья чая, зерна кофе, бобы какао. Медицинское применение данных алкалоидов обусловлено их стимулирующим действием на центральную нервную систему и сердце.

Действие на сердце и скелетные мышцы особенно сильно выражено у кофеина. Теобромин и теофиллин являются мочегонными и расширяющими коронарные сосуды сердца средствами, которые входят в состав антигипертонических, антиастматических средств.

В основе структуры атропина и кокаина лежит ядро тропана, представляющего собой конденсированную бициклическую систему, образованную пирролидином (*A*) и пиперидином (*B*).

Атропин содержится в корнях, листьях и семенах растений семейства пасленовых — белладонны, дурмана, белены.

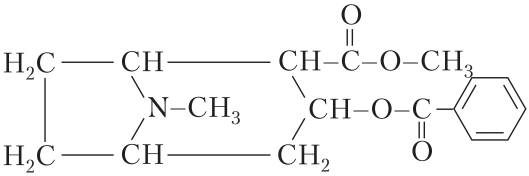
По строению атропин является сложным эфиром спирта тропина и троповой кислоты



атропин

Атропин обладает холинолитическим и спазмолитическим действием, кроме того, расширяет зрачок, уменьшает секрецию слюнных, потовых и поджелудочной желез, а также снимает тонус гладкомышечных органов. Его используют в качестве противоядия при отравлениях ацетилхолином, фосфорорганическими соединениями.

Кокаин — алкалоид, содержащийся в листьях коки (до 1,5 %). Является сложным эфиром оксикислоты — экгонина и бензойной кислоты

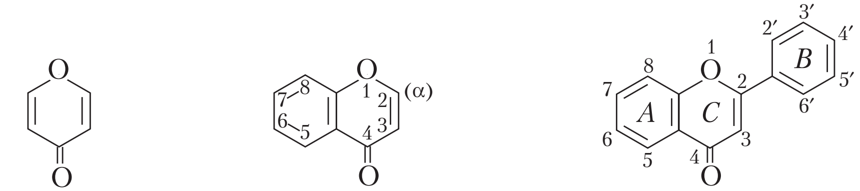


кокаин

Кокаин использовался в качестве местно-анестезирующего средства в офтальмологии, однако в настоящее время не применяется из-за развития зависимости.

12.2. Флавоны и флавоноиды

Флавоноидами называется группа природных биологически активных соединений — производных бензо-γ-пирона (хромона), в основе которых лежит фенилпропановый скелет из C_6–C_3–C_6 атомов углерода. Флавоноиды — это гетероциклические соединения с атомом кислорода в кольце:



γ-пирон　　бензо-γ-пирон (хромон)　　флавон

При замещении в хромоне атома водорода в α-положении на фенильную группу образуется 2-фенил-(α)-бензо-γ-пирон, или *флавон*, который состоит из двух ароматических остатков *A* и *B* и трехуглеродного звена (пропановый скелет).

Термин «флавоноиды» объединяет соединения, являющиеся производными флавона, генетически связанные друг с другом и обладающие выраженным биологическим и фармакологическим действием. Он произошел от лат. flavus — желтый, так как первые выделенные из растений флавоноиды имели желтую окраску.

12.2.1. Распространение флавоноидов

Флавоноиды являются природными соединениями преимущественно растительного происхождения. Особенно широко они распространены в высших растениях, относящихся к семействам розоцветных (боярышник, черноплодная рябина), бобовых (софора японская, стальник полевой, солодка), гречишных (различные виды горцев — почечуйный, птичий, гречиха), астровых (бессмертник песчаный, сушеница топяная, пижма) и др. Флавоноиды могут находиться в разных органах растений, но чаще в надземных (цветках, листьях, плодах), значительно меньше их в стеблях и подземных органах (солодка, шлемник байкальский, стальник полевой), а также в растворенном виде в клеточном соке. Наиболее богаты флавоноидами молодые цветки и незрелые плоды. Содержание флавоноидов в растениях в среднем от 0,5 до 5 %, иногда достигает 20 % (в цветках софоры японской).

В растениях флавоноиды встречаются как в свободном виде, так и в виде гликозидов. Под влиянием ферментов гликозиды расщепляются на сахара и агликоны. В качестве сахаров встречаются *D*-глюкоза, *D*-галактоза, *D*-ксилоза, *L*-рамноза и *L*-арабиноза, *D*-глюкуроновая кислота, ди- и трисахариды. По характеру гликозидной связи гликозиды делятся на три группы: О-гликозиды, С-гликозиды и комплексные соединения.

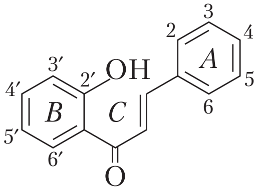
Содержание флавоноидов в растениях зависит от многих факторов. Основными из них являются возраст и фаза развития растений. У многих растений наибольшее количество флавоноидов накапливается в фазе цветения, а в фазе плодоношения оно уменьшается. Факторы окружающей среды (уровень инсоляции, микроэлементный состав почвы, влажность, высота над уровнем моря и др.) оказывают значительное влияние на содержание флавоноидов.

Биологические функции флавоноидов в растениях разнообразны и достаточно хорошо изучены. Благодаря способности поглощать ультрафиолетовое (УФ) излучение и часть излучения видимого спектра, флавоноиды защищают фотосинтезирующий аппарат клетки растений от повреждающего воздействия коротковолнового УФ-излучения, обладают антиоксидантной и антимутагенной активностью, а также выполняют функцию сигнальных молекул в регуляции метаболических процессов. Как фенольные соединения флавоноиды, возможно, принимают участие в окислительно-восстановительных процессах, происходящих в растениях. Яркая окраска цветочных лепестков, обусловленная содержащимися в них флавоноидами, помогает насекомым находить нужные растения и тем самым способствовать их опылению. Доказано, что многие флавоноиды повышают устойчивость растений к поражению некоторыми патогенами (грибками, бактериями).

12.2.2. Классификация флавоноидов

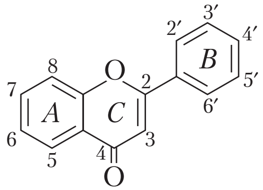
Родоначальником флавоноидов является флавон. Известно более 6500 флавоноидов. В зависимости от степени окисления и гидроксилирования пропанового скелета $C_6–C_3–C_6$ и положения фенильного радикала флавоноиды делятся на следующие основные группы:

❒ халконы и дигидрохалконы

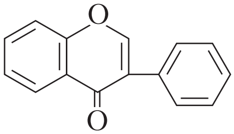


халконы

❒ флавоны и изофлавоны

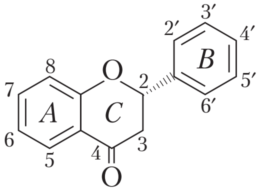


флавоны

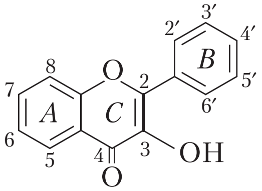


изофлавон

❒ производные флавона — флаваноны и флавонолы

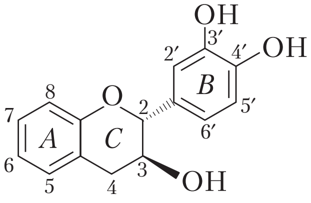


флаваноны (дигидрофлавоны)



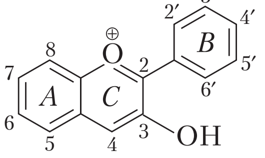
флавонолы

❒ катехины (флаван-3-олы)



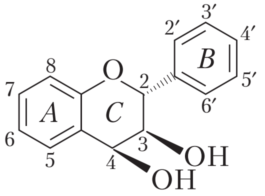
катехины (флаван-3-олы)

❒ антоцианы и антоцианидины



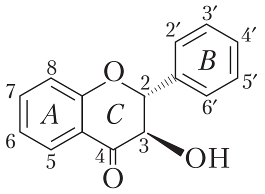
антоцианидины

❒ лейкоантоцианидины (флаван-3,4-диолы)



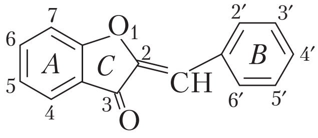
лейкоантоцианиды
(флаван-3,4-диолы)

❒ флаванонолы



флаванонолы
(дигидрофлавонолы)

❒ ауроны

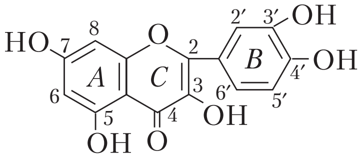


аурон

Флавоны — бесцветные или слегка желтоватые вещества, их гидроксилированные формы находятся в цветках пижмы, ромашки (флавон апигенин). У флавонов фенильная группа расположена в положении 2 пиронового цикла *C*, а в положении 4 — оксогруппа. У изофлавонов фенильная группа находится

в положении 3 пиронового цикла. Много изофлавоноидов содержится в корнях стальника полевого.

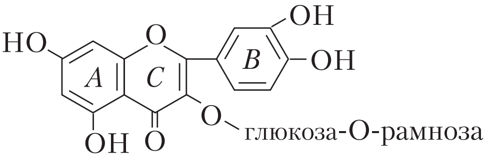
Флавонолы, в отличие от флавонов, содержат ОН-группы в положении 3 пиронового цикла. С увеличением количества гидроксильных групп и в зависимости от их положения возрастает интенсивность окраски флавоноидов. Чаще встречаются соединения с четырьмя-пятью гидроксильными группами, например кверцетин — 3,5,7,3′,4′-пентагидрооксифлавонол



кверцетин

В медицинской практике в качестве лекарственного средства с антиоксидантными свойствами нашел применение *рутин* — 5,7,3′,4′-тетрагидрооксифлавонол.

Рутин входит в состав витамина Р, поливитаминных препаратов и аскорутина, используется в комплексном лечении заболеваний кровеносных сосудов, так как уменьшает проницаемость и ломкость капилляров. Рутин в виде О-гликозида содержится в гречихе, горцах (перечном, почечуйном, спорыше).



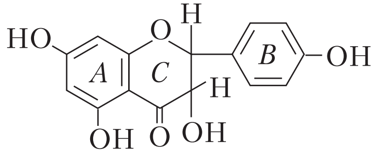
рутин

Флаваноны — гидрированное производное флавона. В отличие от флавона не имеют двойной связи между атомами углерода в положениях 2 и 3 пиронового цикла.

Представителями флаванонов являются *гесперетин* (находится в виде гликозида в лимонах), гликозид *ликвиритин* (находится в корнях солодки и придает им желтый цвет). Из грейпфрутов получают флаванон *нарингенин*, который придает соку грейпфрута своеобразный горьковатый вкус и способен снижать уровень холестерола в плазме крови

нарингенин

Флаванонолы, так же как и флаваноны, не имеют двойной связи между атомами углерода в положениях 2 и 3. Однако у них, как у флавонола, есть гидроксильная группа в положении 3. Скелет флаванонола составляет основу аромадендрина, содержащегося в листьях эвкалипта:



аромадендрин

Катехины, антоцианидины и ауроны являются производными халкона.

Катехины относятся к полифенолам, входят в состав конденсированных дубильных веществ. Они представляют собой наиболее восстановленные флавоноидные соединения. Катехины в большом количестве содержатся в белом чае, немного меньше их — в зеленом чае, а также в яблоках, абрикосах, персиках, айве, черном шоколаде (какао).

Антоцианидины являются замещенными производными 2-фенилхромана. Гидроксильные группы в них могут быть ацетилированы.

Антоцианы являются пирилиевыми солями. Они растворимы в воде и других полярных растворителях, малорастворимы в этаноле и практически нерастворимы в неполярных растворителях. В пирилиевой соли электрон гетероциклического атома кислорода участвует в образовании сопряженной системы, обусловливающей окраску (хромофор). Комплексы этих соединений с металлами окрашены, а их цвет меняется в зависимости от кислотности среды. Много антоцианов и антоцианидинов в чернике, темных сортах винограда, красных натуральных винах.

Ауроны — группа флавоноидных соединений с пятичленным фурановым кольцом, которые в целом можно рассматривать как производные 2-бензофуранона. Считается, что ауроны могут образовываться из халконов при действии обнаруженного в растениях фермента — халконазы. В растениях они присутствуют почти всегда в виде гликозидов, содержатся в основном в растениях семейства астровых и бобовых, окрашены в желтый или желто-оранжевый цвет.

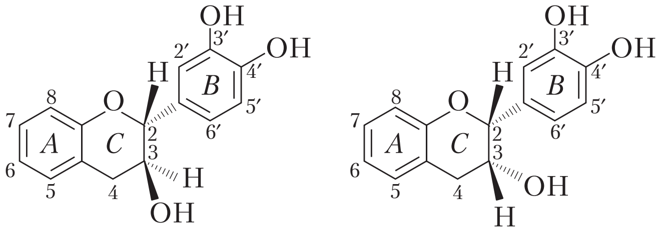
12.2.3. Физико-химические свойства флавоноидов

Большинство флавоноидов — твердые кристаллические вещества, окрашенные в желтый цвет (флавоны, флавонолы, халконы, ауроны) или бесцветные (катехины, лейкоантоцианидины, флаваноны, изофлавоны).

Гликозилированные формы, как правило, хорошо растворимы в воде, но нерастворимы или плохо растворимы в органических растворителях (хлороформ,

эфир, бензол и др.). Агликоны хорошо растворяются в низших спиртах (метиловом и этиловом), ацетоне, этилацетате и в растворах щелочей. Их растворы обладают оптической активностью.

Для некоторых групп флавоноидов характерна пространственная изомерия, или стереоизомерия, и в частности *цис-транс*-изомерия. Например, у флаван-3-олов возможно расположение гидроксильной группы при C_3 и фенила у C_2 как в *цис*-(эпикатехин), так и в *транс*-положении (катехины) относительно плоскости цикла пирана.



катехин эпикатехин

Этот вид стереоизомерии возможен также у дигидрофлавонов, дигидрофлаванонов, дигидрофлавонолов и флаван-3,4-диолов.

О-гликозиды флавоноидов при действии минеральных кислот и ферментов довольно легко гидролизуются до агликона и углеводного остатка. С-гликозиды с трудом расщепляются лишь под действием сильных минеральных кислот при длительном нагревании.

12.2.4. Качественные реакции

Специфических реакций для всех групп флавоноидов не существует. Часто используют *цианидиновую реакцию* — восстановление флавоноидов цинковой пылью в кислотной среде. При восстановлении цинком (магнием) в присутствии концентрированной HCl наблюдается красное окрашивание. Реакция очень чувствительна, основана на восстановлении карбонильной группы и образовании антоцианида. Халконы и ауроны с помощью цианидиновой реакции не обнаруживаются.

В последнее время для обнаружения флавоноидов широко используется тонкослойная хроматография.

Спектр химических свойств флавоноидов достаточно широк, что обусловлено присутствием в их структуре фенольных гидроксилов и других функциональных групп, а также ароматических и гетероциклических фрагментов.

Благодаря наличию фенольных гидроксильных групп большинство флавоноидов проявляют слабокислотные свойства (pK_a = 9,5), а также способны образовывать как внутри- так и межмолекулярные водородные связи, окрашенные

комплексы с металлами и гликозиды. Однако наиважнейшими как в химическом, так и в биологическом плане являются *реакции окисления*. Как и у более простых фенолов реакции окисления протекают по свободнорадикальному механизму с образованием промежуточных нетоксичных феноксильных радикалов. Неспаренный электрон атома кислорода феноксильного радикала участвует в образовании сопряженной системы с ароматическим циклом. Это делает такие радикалы устойчивыми и мало реакционноспособными, поэтому полифенольные соединения являются хорошими ингибиторами свободнорадикальных реакций и антиоксидантами. Антиоксидантное действие полифенолов в биологических системах может реализоваться по трем молекулярным механизмам:

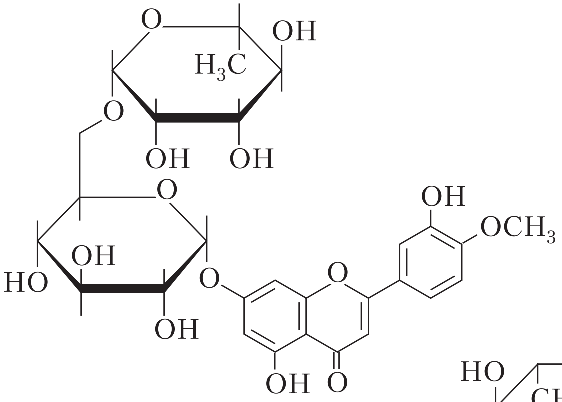
- реакции с биорадикалами (антирадикальное действие);
- связывание металлов с переменной валентностью (хелатирующее действие);
- ингибирование прооксидантных ферментов, которые по ароматическим циклам способны вступать в разнообразные реакции электрофильного замещения (алкилирование, ацилирование, галоидирование, нитрование, сульфирование и др.).

12.2.5. Применение лекарственного сырья и препаратов, содержащих флавоноиды

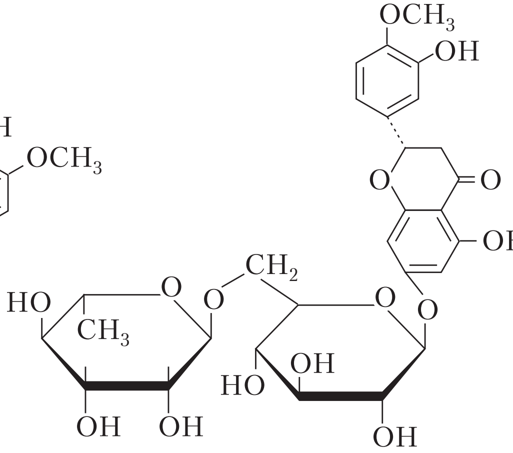
Диапазон терапевтического применения растительного сырья, богатого флавоноидами, очень широк. Флавоноиды, в отличие от алкалоидов, менее токсичны. Однако следует иметь в виду, что бесконтрольное избыточное применение флавоноидов в качестве пищевых добавок опасно, так как они способны проявлять противоположное антиоксидантному — прооксидантное действие. При этом образуются третичные свободные радикалы, активизирующие пероксидное окисление и ингибирующие систему цитохрома P_{450}, участвующую в обезвреживании чужеродных веществ (ксенобиотиков), в частности лекарственных средств. По этой причине не рекомендуется употреблять сок грейпфрута во время и в промежутках между приемом лекарств.

Многие флавоноиды обладают Р-витаминной активностью, уменьшают хрупкость кровеносных капилляров (рутин), усиливают действие аскорбиновой кислоты, оказывают седативное действие (боярышник, пустырник), используются как противовоспалительные, противоязвенные средства (корень солодки). Некоторые флавоноиды обладают кровоостанавливающими свойствами (водяной перец, почечуйная трава), применяются при геморрое (стальник пашенный, конский каштан), служат хорошими желчегонными средствами (бессмертник, пижма). Однако препаратов, содержащих очищенные флавоноиды, пока немного.

Среди них можно выделить детралекс, содержащий гликозиды гесперидин и диосмин:



диосмин



гесперидин

Детралекс относится к классу венотонических и ангиопротекторных лекарственных средств. Однако чаще флавоноиды находятся в растениях в комплексе с другими биологически активными веществами и используются в виде настоек и отваров.

ГЛАВА 13. УГЛЕВОДЫ

13.1. Классификация и биологическая роль углеводов

Углеводы относятся к числу наиболее распространенных в природе органических соединений. Они составляют 80 % от сухой массы растений и 2 % от сухой массы животных организмов. В растениях углеводы образуются в процессе фотосинтеза по суммарной схеме:

$$nCO_2 + mH_2O \xrightarrow{h\nu} C_n(H_2O)_m + O_2\uparrow$$

Животные сами не способны синтезировать углеводы из CO_2 и H_2O и поэтому полностью зависят от растений, как их поставщиков.

В организме животных и человека углеводы выполняют целый ряд функций:

- энергетическая функция (главный вид «быстрого клеточного топлива»);
- структурная функция (обязательный компонент большинства внутриклеточных структур);
- защитная функция (олигосахариды участвуют в процессах иммунитета);
- метаболическая функция (используются для синтеза биологически важных веществ, например нуклеиновых кислот).

Название «углеводы» предложил в 1844 г. К. Шмидт, так как элементарный состав их мог быть выражен формулой $C_n(H_2O)_m$. В настоящее время понятие «углеводы» стало гораздо шире, их классифицируют на простые и сложные. К простым углеводам относят моносахариды, сложные включают группы олигосахаридов и полисахаридов.

Моносахариды **(*монозы*)** — это группа полигидроксикарбонильных соединений с общей формулой $C_n(H_2O)_m$, которые не могут быть гидролизованы в кислой среде с образованием более простых сахаров.

Олигосахариды — содержат от 2 до 10 моносахаридных остатков; дисахариды гидролизуются с образованием двух остатков моносахаридов, трисахариды — трех, тетрасахариды — четырех и т.д.

Полисахариды — это сложные углеводы, макромолекулы которых представляют собой продукты поликонденсации моносахаридов, а при их кислотном гидролизе образуется более 10 остатков моносахаридов. Природные полисахариды содержат до 3000 моносахаридных звеньев.

Отдельную группу составляют углеводсодержащие биомакромолекулы, которые встречаются в организме в виде гликолипидов, гликопротеинов, протеогликанов.

13.2. Моносахариды

13.2.1. Классификация. Строение. Стереоизомерия

Моносахариды представляют собой гетерофункциональные соединения, являющиеся альдегидо- или кетономногоатомными спиртами, которые называют соответственно альдозами (рис. 13.1) и кетозами (рис. 13.2). В зависимости от числа атомов углерода в молекуле моносахариды делят на триозы (содержат три атома углерода; 3C), тетрозы (четыре атома углерода; 4C), пентозы (пять атомов углерода; 5C), гексозы (шесть атомов углерода; 6C) и т.д.

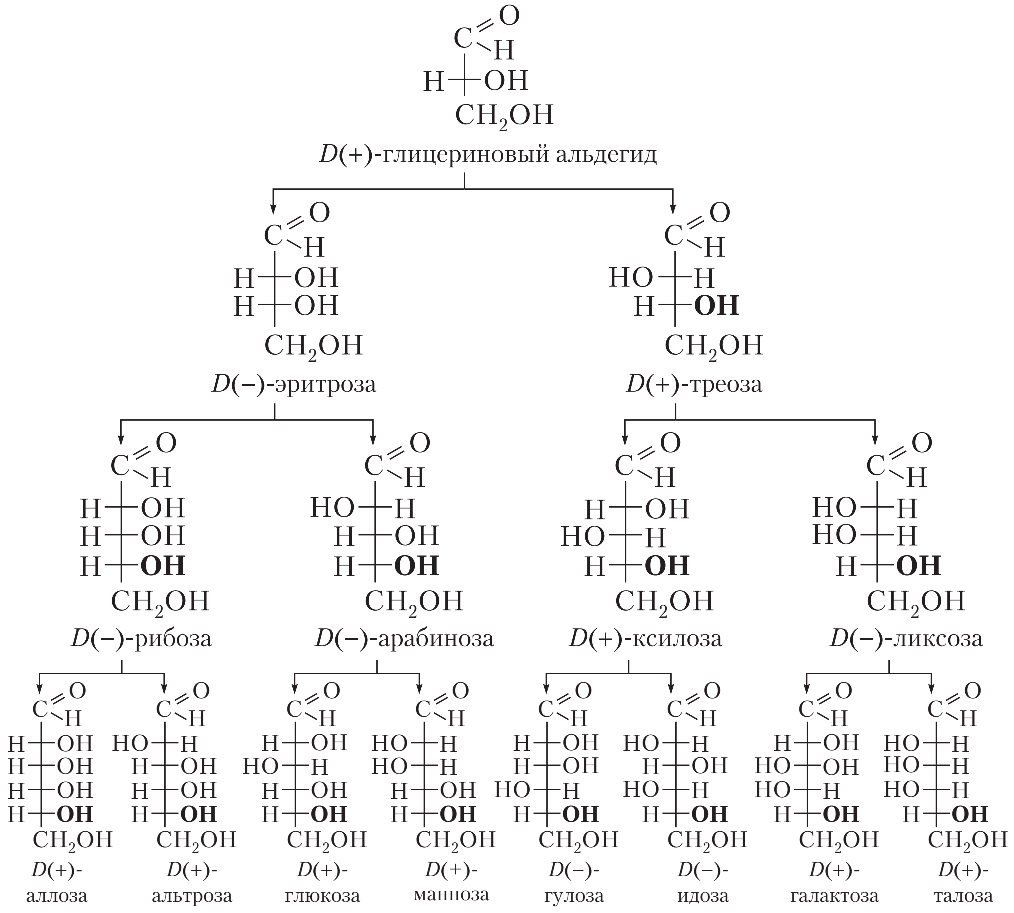


Рис. 13.1. Семейство *D*-альдоз

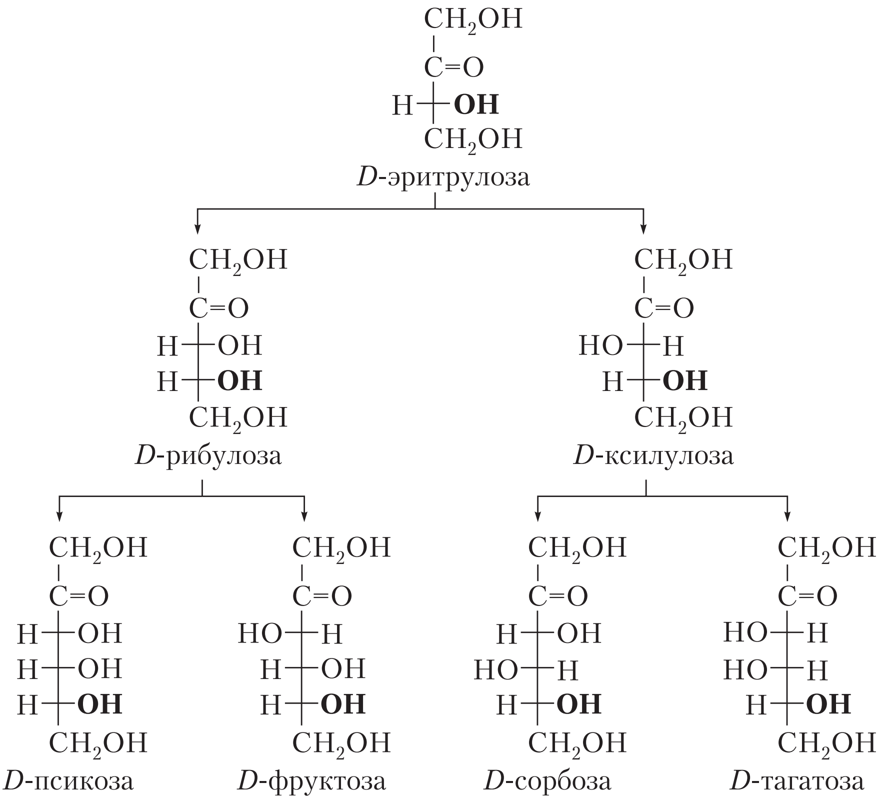
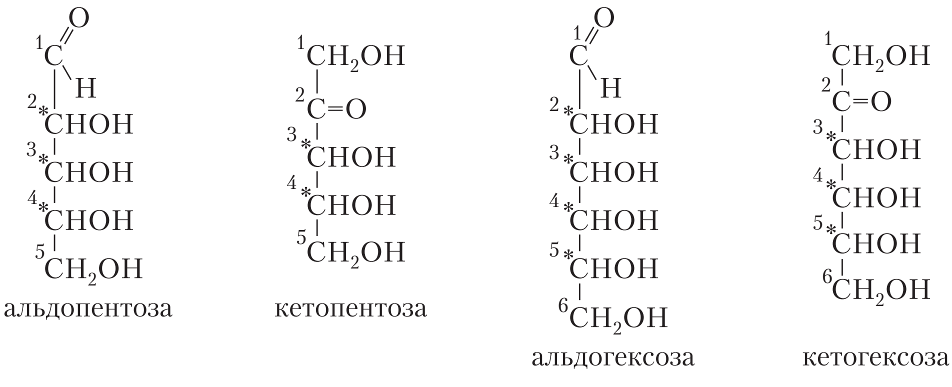


Рис. 13.2. Семейство *D*-кетоз

Наибольшее значение в организме человека имеют пентозы и гексозы *D*-ряда (см. рис. 13.1), которые в общем виде можно представить следующим образом:

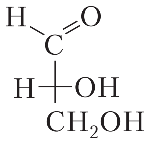


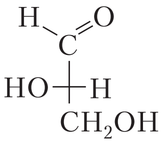
В составе альдоз и кетоз обнаружены хиральные центры (обозначены звездочкой). Число их увеличивается по мере роста длины углеродной цепи. Это

определяет существование конфигурационных стереоизомеров (см. п. 3.3), общее число которых находят по формуле Фишера $N = 2^n$ (N — число изомеров, n — число хиральных центров).

Для альдопентоз (n = 3) количество конфигурационных стереоизомеров $N = 2^3 = 8$, а для альдогексоз (n = 3) — $N = 2^4 = 16$.

По аналогии с глицериновым альдегидом конфигурационные изомеры можно отнести к *D*- и *L*-рядам:



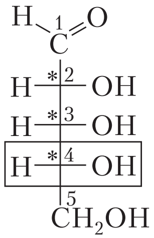


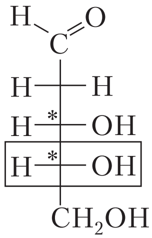
(+)*D*-глицериновый альдегид (−)*L*-глицериновый альдегид

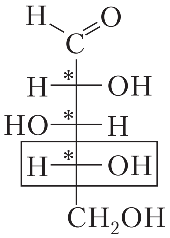
Моносахариды относят к *D*- или *L*-ряду в зависимости от конфигурации последнего хирального центра, т.е. наиболее удаленного от карбонильной группы (для пентоз — это четвертый атом углерода, для гексоз — пятый). Если конфигурация последнего хирального центра моносахарида совпадает с конфигурацией *D*-глицеринового альдегида, то его относят к *D*-ряду, если с конфигурацией *L*-глицеринового альдегида — к *L*-ряду.

Большинство природных моносахаридов принадлежат к *D*-ряду (в рамочках выделена конфигурация последнего хирального центра):

❐ альдопентозы

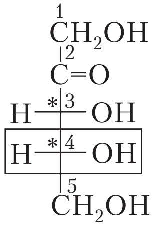


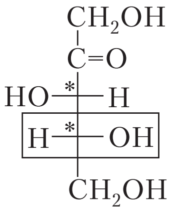




D-рибоза 2-дезокси-*D*-рибоза *D*-ксилоза

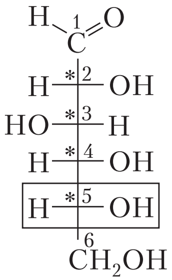
❐ кетопентозы



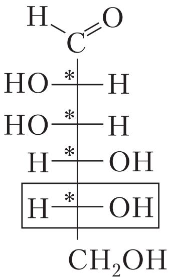


D-рибулоза *D*-ксилулоза

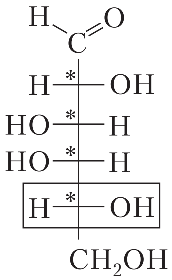
❒ альдогексозы



D-глюкоза

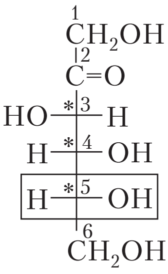


D-манноза



D-галактоза

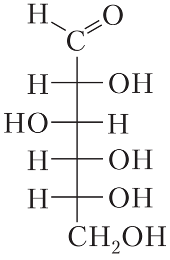
❒ кетогексоза



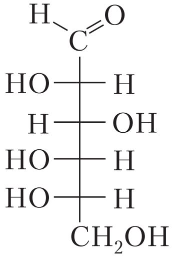
D-фруктоза

Природная глюкоза, которую называют еще виноградным сахаром (ее много в соке винограда), относится к *D*-ряду. Именно этот стереоизомер глюкозы содержится в крови и тканях человека и подвергается ферментативному превращению для получения энергии.

Для каждого из *D*-стереоизомеров можно написать энантиомеры *L*-ряда. Для этого надо изменить конфигурацию каждого хирального центра на противоположную. Например:



D-глюкоза



L-глюкоза

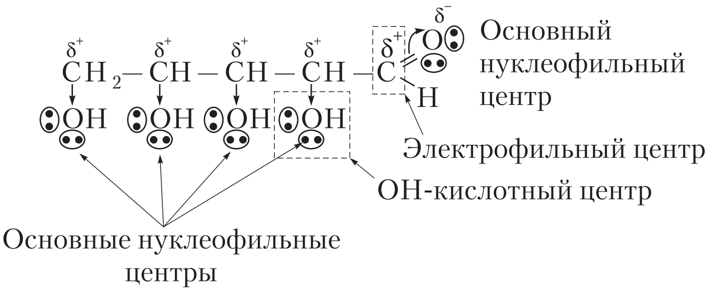
D-глюкоза, *D*-манноза и *D*-галактоза являются диастереомерами, которые называют также эпимерами.

Эпимеры — это стереоизомеры, которые отличаются конфигурацией только одного хирального центра (исключая последний). Так, манноза — эпимер глюкозы по второму атому углерода (C_2-эпимер глюкозы), галактоза — по четвертому (C_4-эпимер глюкозы). Превращение эпимеров друг в друга (эпимеризация) в организме человека протекает под действием ферментов эпимераз.

Природная фруктоза, которую называют еще плодовым сахаром (ее много в различных фруктах, в меде), также относится к *D*-ряду. В организме фруктоза образуется в результате изомеризации глюкозы и подвергается ферментативным превращениям в виде фосфорных эфиров.

13.2.2. Реакционные центры моносахаридов

Моносахариды вступают в реакции, характерные как для альдегидов (кетонов), так и для многоатомных спиртов, поскольку их молекулы содержат реакционные центры данных классов соединений:



Наиболее сильным электрофильным центром является атом углерода карбонильной группы, так как π-связь легче поляризуется. Наиболее сильным OH-кислотным центром является гидроксил при C_2, поскольку рядом расположен сильный ЭА (>C=O).

Изучение химических свойств глюкозы выявило ряд особенностей, которые нельзя было объяснить исходя из ациклической формы молекулы:

- в спектрах поглощения растворов глюкозы отсутствует полоса, соответствующая альдегидной группе;
- растворы глюкозы дают не все реакции на альдегидную группу (не взаимодействуют с $NaHSO_3$, не дают фиолетового окрашивания с фуксинсернистой кислотой);
- при взаимодействии со спиртами в присутствии «сухого» HCl глюкоза присоединяет, в отличие от альдегидов, только один эквивалент спирта;
- свежеприготовленные растворы глюкозы мутаротируют: в течение 1,5–2,0 ч меняют угол вращения плоскости поляризованного света.

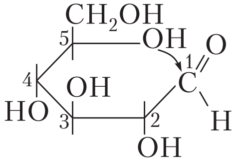
Наличие электрофильного и нуклеофильных центров в одной молекуле приводит к внутримолекулярному взаимодействию — реакции ацетализации, которая лежит в основе явления цикло-оксо-таутомерии моносахаридов.

13.2.3. Цикло-оксо-таутомерия моносахаридов. Аномерия

Цикло-оксо-таутомерия, или окси-оксо-таутомерия, — это явление существования в динамическом равновесии циклических (окси-) и нециклических (оксо-) форм моносахаридов. Циклические формы моноз возникают в результате внутримолекулярной реакции между оксогруппой (>C=O) и одной из гидроксильных групп. Таким образом, циклические формы моносахаридов являются по химической природе циклическими полуацеталями или полукеталями.

Впервые предположение о циклическом строении глюкозы было высказано русским ученым А.А. Колли (1870), а затем развито немецким ученым Б. Толленсом (1883).

В результате внутримолекулярного взаимодействия (A_N-механизм) электрофильный атом углерода карбонильной группы подвергается атаке нуклеофильного атома кислорода гидроксильной группы, что приводит к образованию термодинамически более устойчивых пятичленных (фуранозных) и шестичленных (пиранозных) циклов (названия циклам даны по аналогии с родственными гетероциклическими соединениями — фураном и пираном). Образование этих циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать клешневидную конформацию

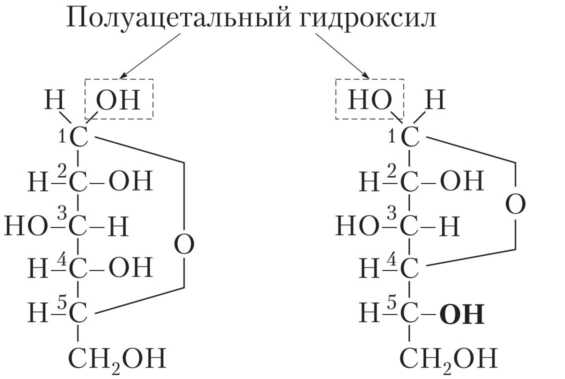


D-глюкоза
(клешневидная конформация)

В результате циклизации C_1 атом из прохирального становится асимметрическим и число стереоизомеров глюкозы увеличивается вдвое (32).

Группа OH, образовавшаяся на месте альдегидной группы, называется *полуацетальной* или *гликозидной* группой. Образование дополнительного хирального центра (C_1) приводит к возникновению новых стереоизомерных (аномерных) α- и β-форм. Дополнительный хиральный атом углерода называется аномерным.

α-*Аномерной формой* называется такая форма, у которой полуацетальный гидроксил находится с той же стороны, что и гидроксил у последнего хирального центра, у β-*формы* эти группы находятся по разные стороны.



α,*D*-глюкопираноза β,*D*-глюкофураноза

Очевидно, что кроме изображенных циклических форм будут существовать β-*D*-глюкопираноза и α-*D*-глюкофураноза, т.е. образуется пять взаимно друг в друга переходящих таутомерных форм глюкозы. В растворе они все будут находиться в термодинамическом равновесии. Термодинамически более выгодными являются циклические полуацетальные формы (их доля в глюкозе 99,99 %). Следовательно, доля ациклической формы глюкозы, содержащей альдегидную группу, менее 0,01 %, поэтому в спектрах поглощения растворов глюкозы отсутствует полоса, характерная для альдегидной группы.

Циклические формы моносахаридов принято приводить в виде перспективных формул, предложенных английским ученым У. Хеуорсом. Изучая структуру кристаллических моносахаридов методом рентгеноструктурного анализа, он показал, что в циклах расстояния между атомами как углерода, так и углерода и кислорода примерно одинаковые. Это позволило Хеуорсу предложить изображать структуру моносахаридов в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно к плоскости рисунка. Подчеркивая горизонтальное расположение цикла, переднюю его грань обычно выделяют более жирной линией. В формулах Хеуорса атом кислорода в пиранозном цикле располагается в правом верхнем углу, в фуранозном — вверху, за плоскостью цикла:

пиранозный цикл фуранозный цикл

При *переходе от формул Фишера к формулам Хеуорса* руководствуются следующими правилами:

1. Стандартную проекцию Фишера преобразуют в нестандартную так, чтобы гидроксильная группа, участвующая в образовании цикла, оказалась внизу. При этом производят четное число пар перестановок заместителей или поворот трех

групп через одну фиксированную, что не изменяет конфигурацию хирального центра.

2. Записывают цепь атомов углерода в клешневидной конформации и нумеруют атомы углерода.

3. Проводят через атомы углерода вертикальные линии, на концах которых располагают заместители в соответствии с проекцией Фишера: заместители, расположенные в проекции Фишера слева от углеродной цепи, располагают на вертикальной линии вверху, заместители, расположенные справа, — внизу.

4. Замыкают цикл по реакции A_N между электрофильным центром карбонильной группы и нуклеофильным центром соответствующей гидроксильной группы (рис. 13.3).

Фуранозные циклы образуются у альдоз при взаимодействии электрофильного центра при C_1 и нуклеофильной гидроксильной группы при атоме (C_4) (рис. 13.4).

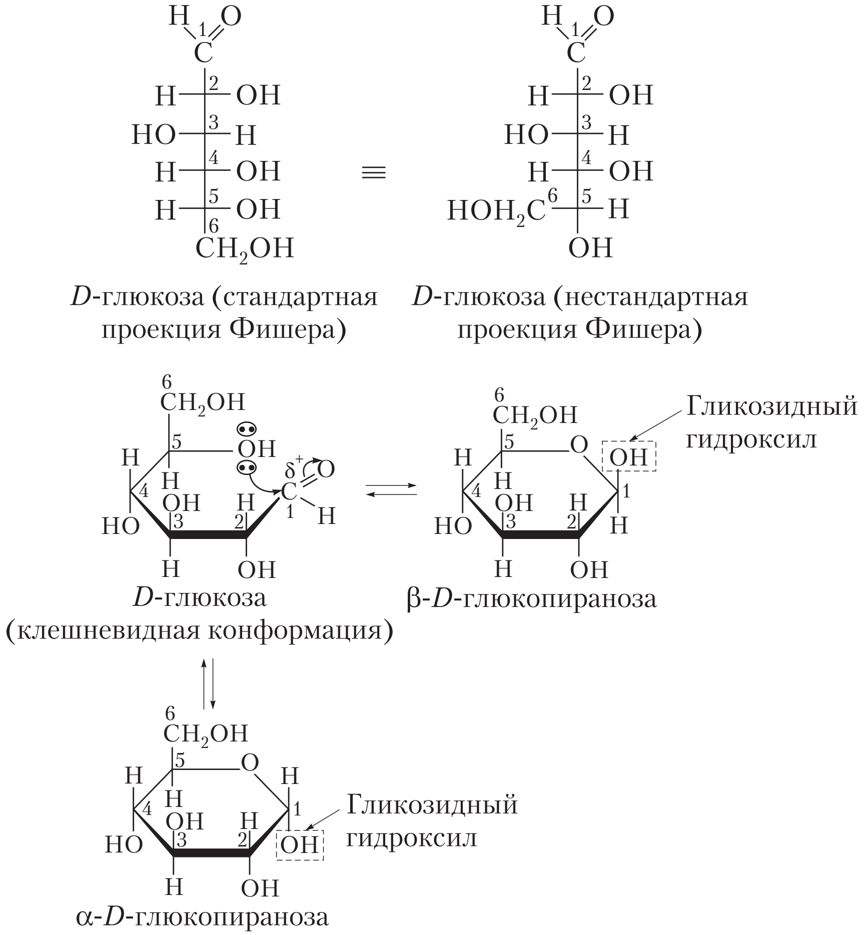


Рис. 13.3. Схема образования пиранозных циклов у *D*-глюкозы

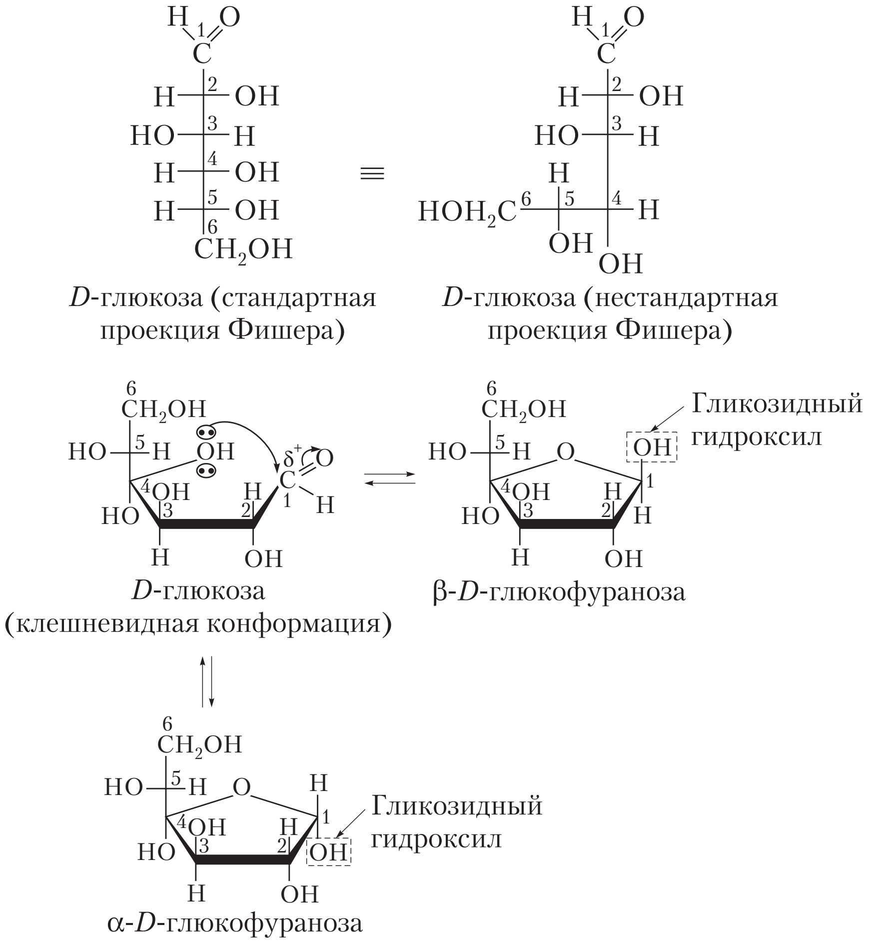


Рис. 13.4. Схема образования фуранозных циклов у *D*-глюкозы

Цикло-оксо-таутомерия у кетоз. Отличия в характере образования циклических полукеталей у кетоз связаны с тем, что электрофильный центр в оксоформе расположен у C_2 атома углерода. Поэтому у кетоз пиранозные циклы образуются при взаимодействии электрофильного центра оксогруппы при C_2 и нуклеофильного гидроксила при C_6 (рис. 13.5), фуранозные — при взаимодействии C_2 и нуклеофильного гидроксила при C_5 (рис. 13.6).

Мутаротация. Чистая α-*D*-глюкопираноза проявляет оптическую активность: угол удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$ равен +112,2°, тогда как угол удельного вращения чистой β-*D*-глюкопиранозы равен +18,7°. Водные растворы чистых α- и β-форм со временем (в течение 1,5–2,0 ч после приготовления) изменяют удельный угол вращения поляризованного света до равновесного значения, равного +52,5°.

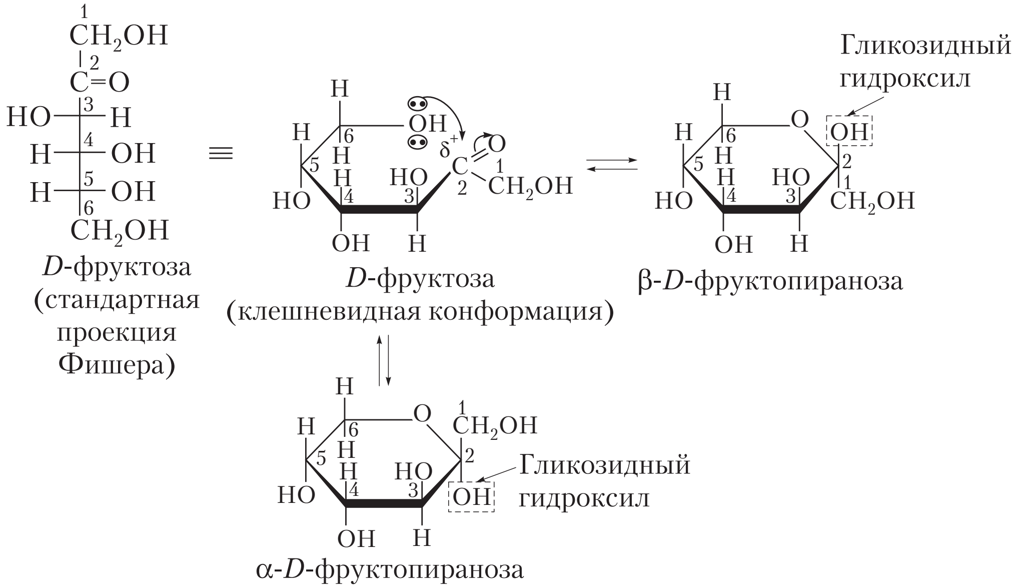
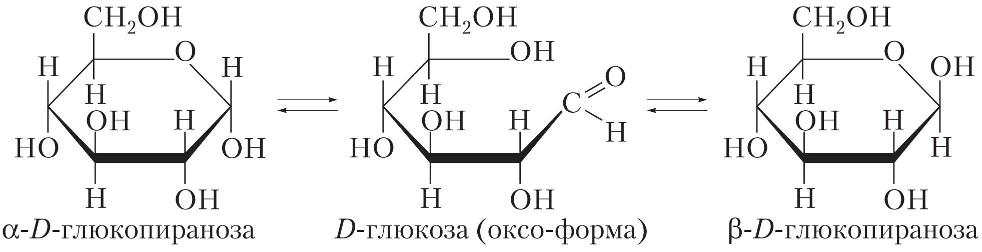


Рис. 13.5. Схема образования пиранозных циклов у *D*-фруктозы

Явление изменения со временем оптической активности свежеприготовленных растворов моносахаридов называется ***мутаротацией***. Причина мутаротации заключается в том, что в растворе циклические полуацетальные формы находятся в равновесии с открытой формой. Со временем в растворе *D*-глюкопиранозы устанавливается динамическое равновесие с преобладанием β-аномера (рис. 13.7).

Переход α-аномера в β-аномер осуществляется через нециклическую оксоформу:



Для глюкозы и большинства моносахаридов таутомерное равновесие сдвинуто в сторону образования циклических форм. В растворе глюкозы при 25 °C в состоянии равновесия содержится: 0,01 % ациклической оксо-формы, ~ 36 % α-пиранозной формы, ~ 64 % β-пиранозной формы, менее 0,5 % каждой из менее устойчивых фуранозных форм.

Аналогичные таутомерные превращения происходят в растворах со всеми моносахаридами и большинством дисахаридов.

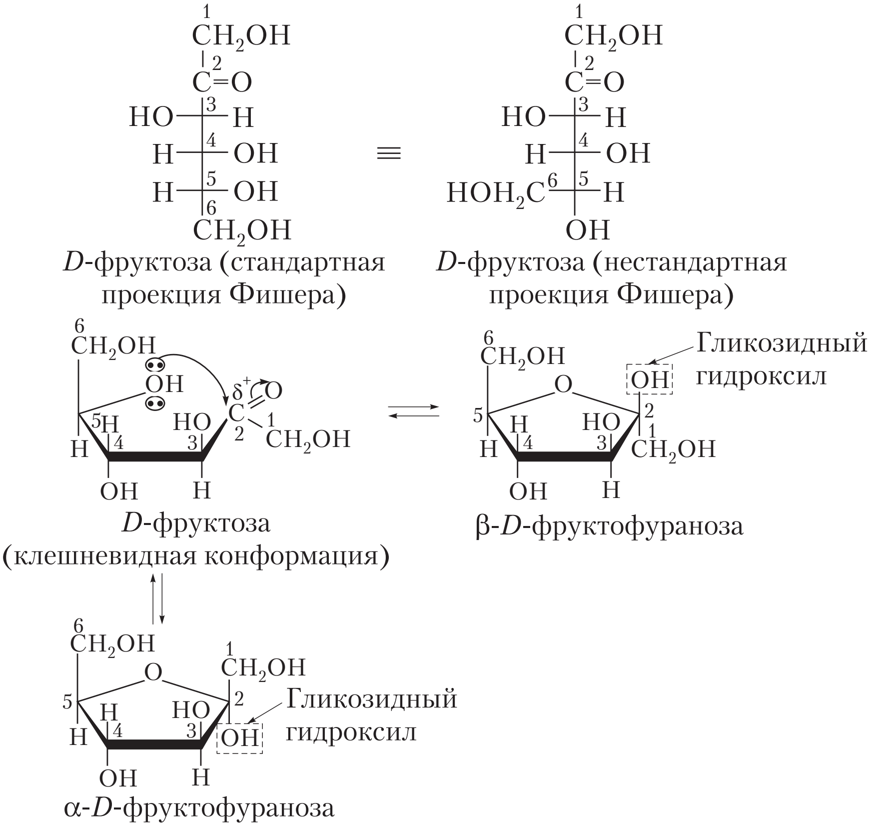


Рис. 13.6. Схема образования фуранозных циклов у *D*-фруктозы

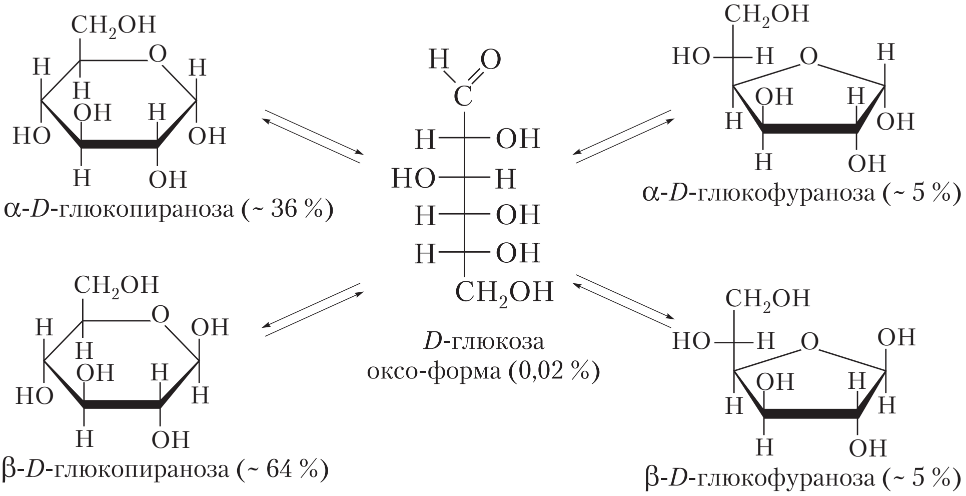
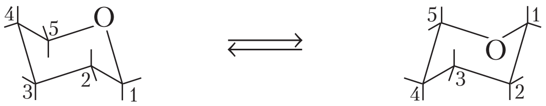


Рис. 13.7. Таутомерные формы *D*-глюкозы в растворе

13.2.4. Конформации моносахаридов

Шестичленный пиранозный цикл, подобно циклогексановому кольцу, не плоский, а принимает энергетически наиболее выгодную конформацию кресла (см. п. 3.2.2).

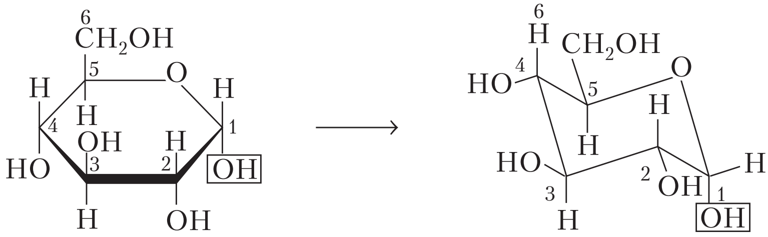
Пиранозный цикл может существовать в виде $^4C_1$ или $^1C_4$ конформации кресла:



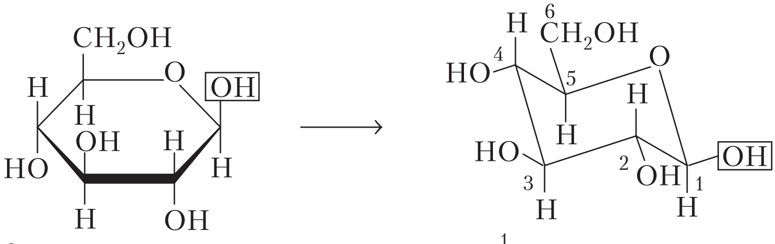
конформация кресла $^4C_1$ конформация кресла $^1C_4$

Предпочтительная конфигурация, в которой реально существует данный моносахарид, определяется соотношением размеров и числа заместителей, находящихся в экваториальном (обозначается *e*) и аксиальном (*a*) положениях. Наиболее устойчивым является такой конформационный изомер, у которого объемные заместители (–CH_2OH и –OH) занимают экваториальные положения.

С учетом этого для α-и β-аномеров глюкозы конформация кресла пиранозных циклов может быть представлена следующим образом:



α-*D*-глюкопираноза $^4C_1$ (*a*, *e*, *e*, *e*, *e*)

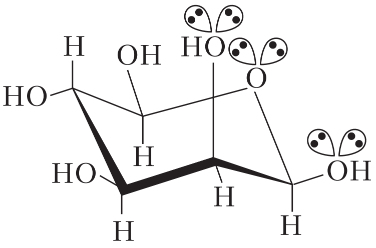


β-*D*-глюкопираноза $^1C_4$ (*e*, *e*, *e*, *e*, *e*)

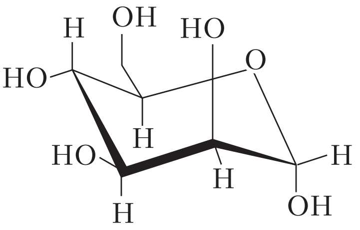
Из всех *D*-альдогексоз только β-*D*-глюкопираноза принимает конформацию, в которой все объемные заместители занимают экваториальное положение. Эта конформация наиболее энергетически устойчива. У α-*D*-глюкопиранозы гидроксил при атоме C_1 занимает аксиальное положение, поэтому данный аномер менее

устойчив. Преобладание β-аномера *D*-глюкопиранозы (~ 64 %) в растворе глюкозы можно объяснить конформационной устойчивостью этого изомера. У других *D*-альдогексоз устойчивость конформаций ниже, так как у них хотя бы одна из OH-групп занимает аксиальное положение.

Для незамещенных моносахаридов аномерный эффект обычно уравновешивается другими факторами так, что большинство из них существуют в устойчивом состоянии в виде β-аномеров. Однако в смеси таутомеров *D*-маннопиранозы преобладает α-аномер. Электростатическое отталкивание между сближенными электронными парами атома кислорода гидроксильной группы при C_1 и атома кислорода в цикле дестабилизирует конформацию за счет так называемого *аномерного эффекта*. Еще большую дестабилизацию вносит пара электронов атома кислорода аксиально расположенной гидроксильной группы при C_2.

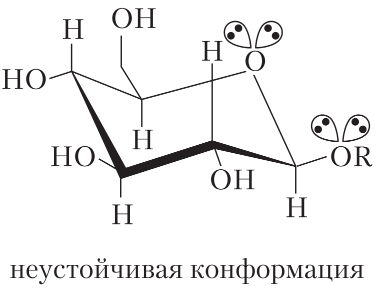


β-*D*-маннопираноза
(неустойчивая конформация)

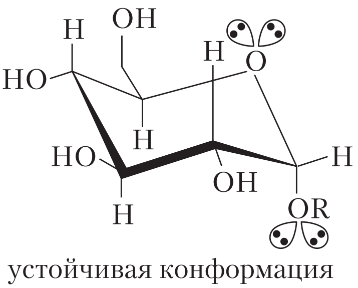


α-*D*-маннопираноза
(устойчивая конформация)

В метилированных и ацетилированных пиранозах объемные группы стремятся занять экваториальное положение, однако метокси- или ацетоксигруппы при C_1, как правило, занимают аксиальное положение, что приводит к проявлению аномерного эффекта, который возникает за счет отталкивания электронных пар атомов кислорода заместителей при C_1 и атома кислорода в цикле:



неустойчивая конформация
(присутствует аномерный эффект)



устойчивая конформация
(отсутствует аномерный эффект)

13.2.5. Реакционные центры циклической формы моносахаридов

В циклической форме моносахаридов сохраняются (см. п. 13.2.2) нуклеофильные (основные) центры на атомах кислорода гидроксильных групп, OH-кислотный центр, наиболее сильный при C_2, появляются нуклеофильный (основный) гликозидный гидроксил и электрофильный центр при C_1:

13.2.6. Реакции электрофильного центра. Гликозиды

По электрофильному центру циклических форм моносахаридов идут реакции нуклеофильного замещения — реакции образования гликозидов (рис. 13.8).

В растительных и животных организмах моносахариды встречаются главным образом в виде ацеталей (гликозидов).

Гликозиды — продукты замещения гликозидного гидроксила на группу –OR, –NH–R или –S–R. Они образуются в реакциях со спиртами, аминами и тиолами. Реакции протекают в кислой, безводной среде с образованием смеси α- и β-аномеров. При сокращенной форме записи реакций в формулах Хеуорса часто не изображают символы атомов водорода и их связи с атомами углерода цикла. Если образуется смесь аномеров, то положение гликозидной группировки обозначают волнистой линией (∿).

Гликозиды, образованные в реакциях со спиртами, называют *O-гликозидами* (рис. 13.9), с аминами — *N-гликозидами* (рис. 13.10), с тиолами — *S-гликозидами*. В названии гликозидов указывается сначала название введенного углеводородного радикала (метил-, этил-), затем конфигурация аномерного центра (α- или β-) и, наконец, название углеводного остатка с суффиксом ***-озид*** (вместо суффикса -оза).

В зависимости от размера оксидного цикла гликозиды делятся на пиранозиды и фуранозиды.

Как и все другие ацетали, гликозиды легко гидролизуются в водных растворах кислот, но устойчивы в слабощелочной среде.

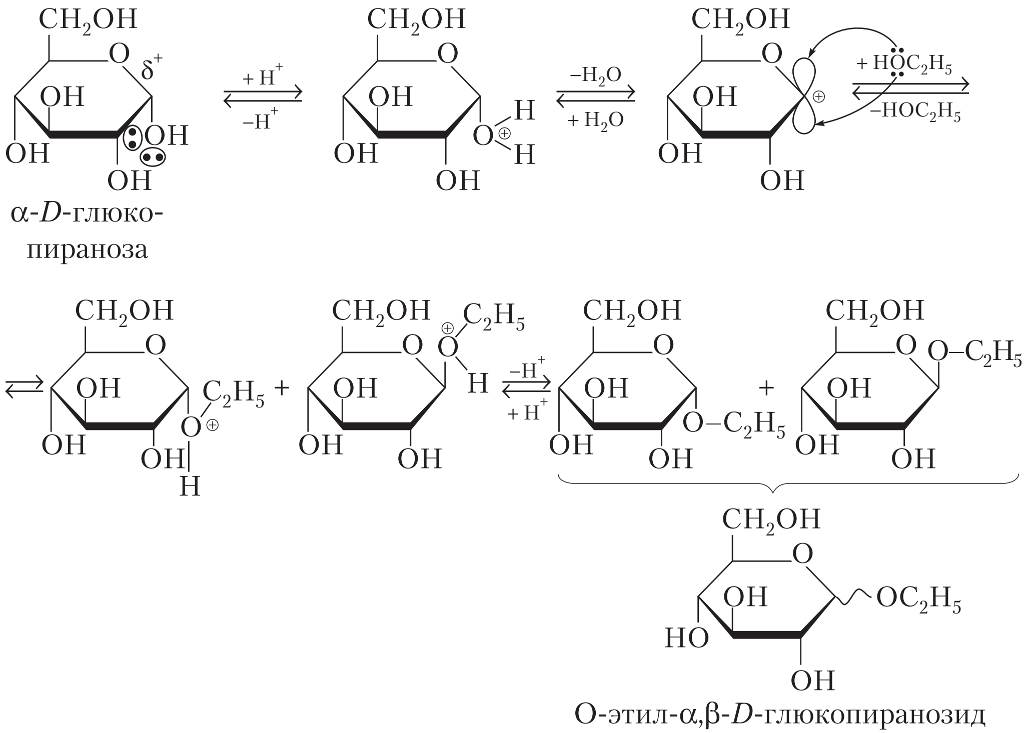


Рис. 13.8. Механизм реакции (S_N) образования гликозидов

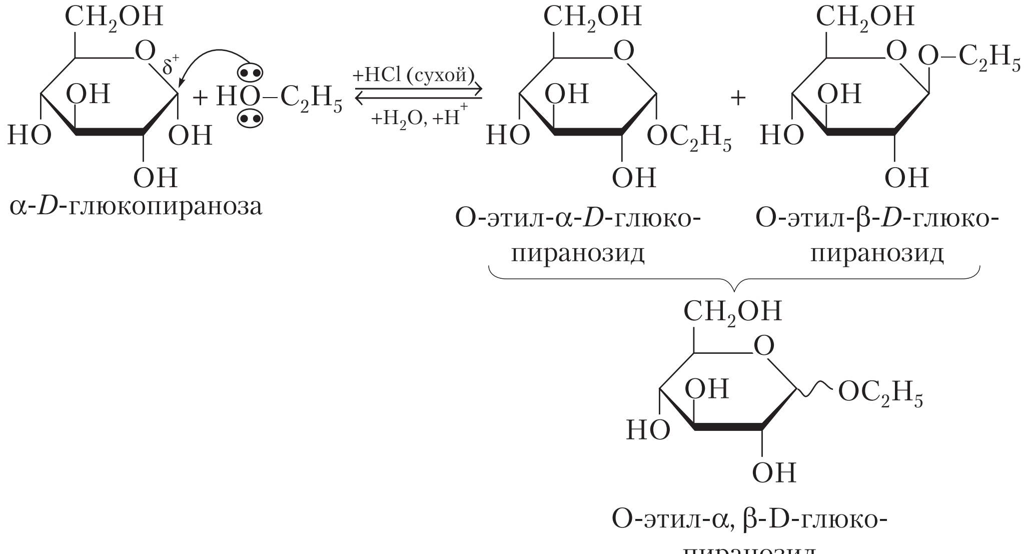


Рис. 13.9. Схема образования О-гликозидов

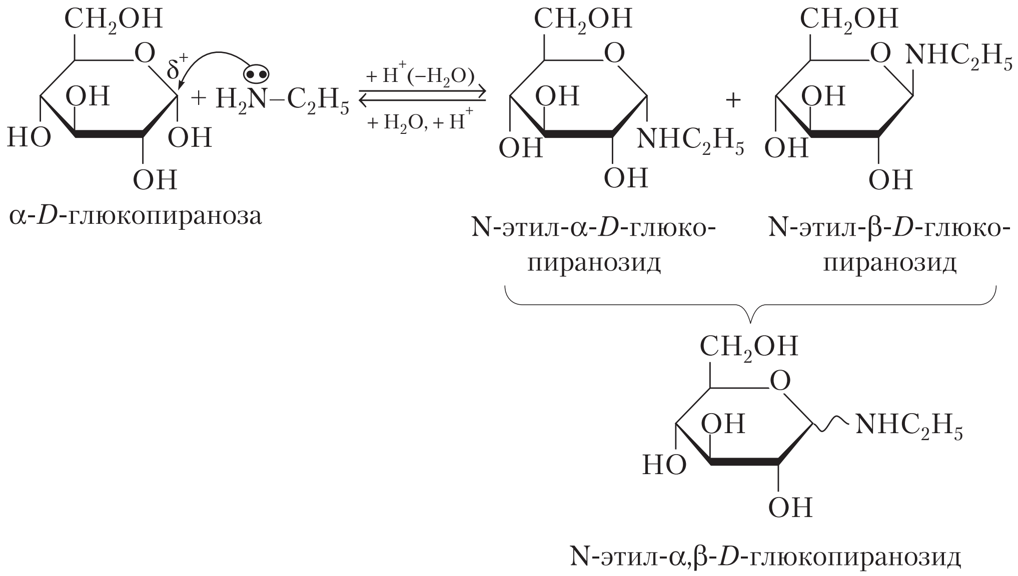


Рис. 13.10. Схема образования N-гликозидов

Гидролиз гликозидов — это реакция, обратная реакции их образования (см. рис. 13.8). В организме, под действием ферментов гидролиз гликозидов происходит стереоспецифично: фермент α-гликозидаза гидролизует только α-гликозидные связи, β-гликозидаза — только β-гликозидные связи.

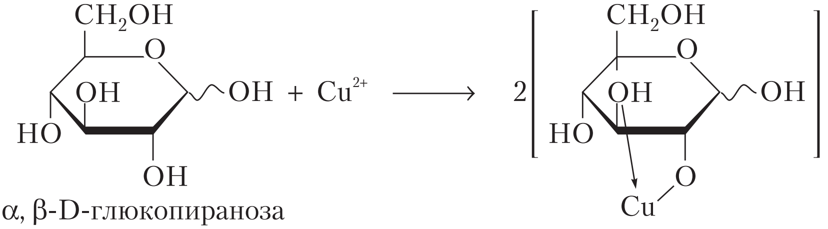
В результате замещения гликозидного гидроксила на остаток спирта (амина) гликозиды теряют способность к оксо-окси-таутомерии и становятся достаточно устойчивыми к окислению.

В структуре гликозида различают углеводную и неуглеводную (агликон) части. В роли гидроксилсодержащих агликонов могут выступать сами моносахариды. В этом случае образуются полисахариды или молекулы олигосахаридов.

Гликозиды являются действующим началом многих лекарственных растений (сердечные гликозиды), N-гликозиды входят в состав нуклеиновых кислот.

13.2.7. Реакции ОН-кислотных центров

Моносахариды — это многоатомные спирты, их кислотные свойства выражены сильнее, чем у одноатомных спиртов. Моносахариды склонны к образованию хелатных комплексов с ионами Cu^{2+}:



α, β-D-глюкопираноза

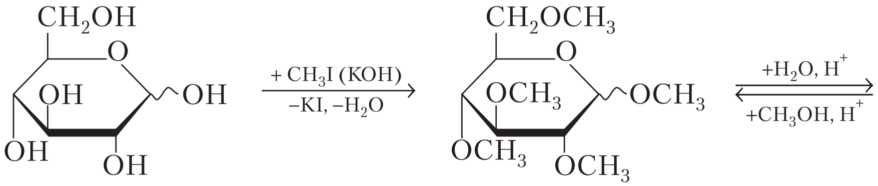
комплекс синего цвета

Реакция является качественной на многоатомные спирты.

13.2.8. Реакции нуклеофильных центров

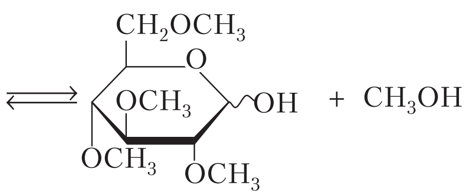
Моносахариды выступают в роли нуклеофильных реагентов в реакциях алкилирования. ***Реакции алкилирования*** протекают при взаимодействии спиртовых гидроксильных групп моносахаридов с алкилгалогенидами (CH_3I, C_2H_5I и др.) или диметилсульфатом в водном растворе NaOH по механизму S_N. Одновременно в реакции участвует и гликозидный гидроксил, образуя гликозид.

Образованная гликозидная связь отличается от простой эфирной связи: простые эфиры не гидролизуются в кислой среде, а гидролиз гликозидной связи идет легко:



α,β-*D*-глюкопираноза

О-метил-2,3,4,6-тетра-О-метил-α,β-*D*-глюкопиранозид

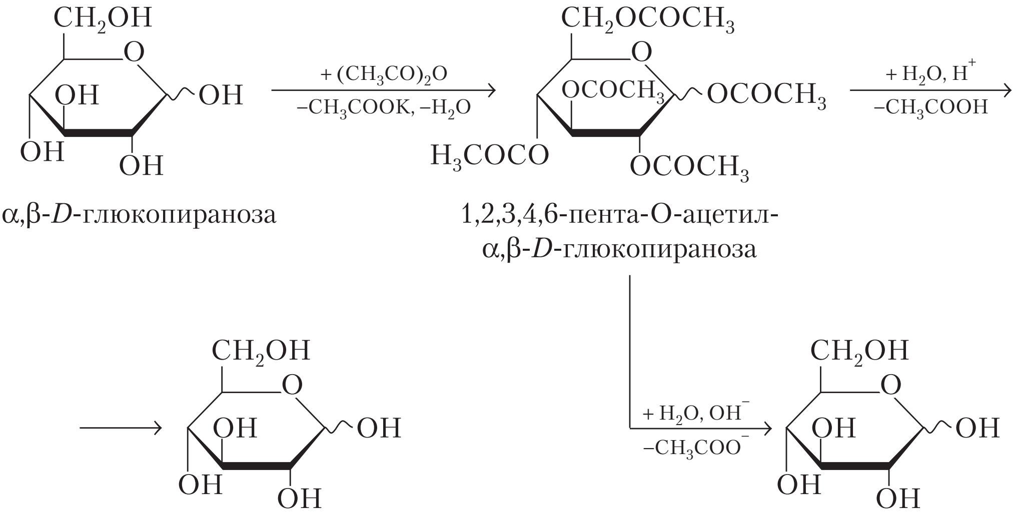


2,3,4,6-тетра-О-метил-α,β-*D*-глюкопираноза

Особый характер гликозидной связи отражается также в названии продукта полного метилирования — *O*-метил-2,3,4,6-тетра-O-метил-α,β-*D*-глюкопиранозид.

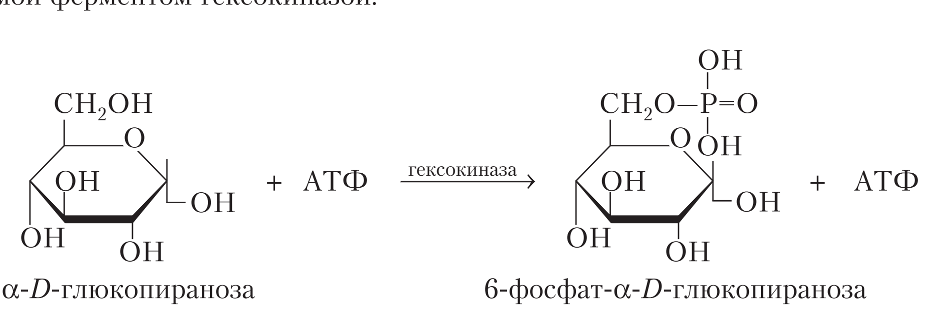
Нуклеофильные свойства гидроксильных групп проявляются в ***реакциях ацилирования*** моносахаридов органическими кислотами либо их функциональными производными.

Моносахариды легко ацилируются (реакция S_N) при взаимодействии с ангидридами органических кислот. При этом образуются сложные эфиры с участием всех гидроксильных групп (в том числе и гликозидной). Сложные эфиры моносахаридов гидролизуются как в кислой, так и в щелочной среде, причем гидролиз происходит по всем сложноэфирным связям:

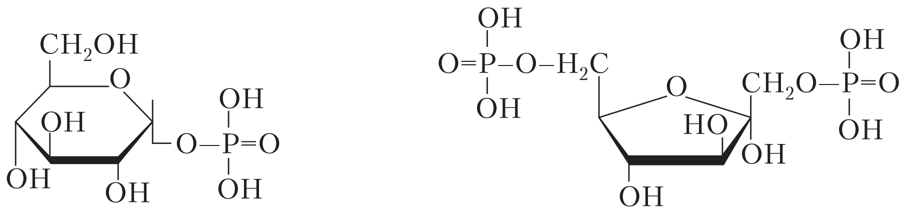


Моносахариды образуют сложные эфиры и в реакциях с неорганическими кислотами.

Большое значение для высших организмов имеют эфиры фосфорной кислоты — фосфаты. Они являются промежуточными продуктами расщепления и биосинтеза углеводов в тканях. Например, глюкоза включается в обмен веществ в виде фосфорного эфира, который синтезируется в реакции с АТФ, катализируемой ферментом гексокиназой:



Активными формами моносахаридов в организме являются также 1-фосфат-α-*D*-глюкопиранозы и 1,6-дифосфат-α-*D*-фруктофуранозы:

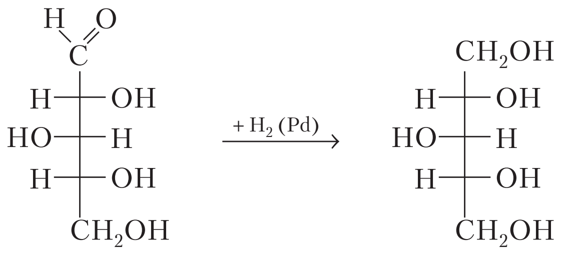


1-фосфат-α-*D*-глюкопираноза 1-фосфат-α-*D*-фруктофураноза

13.2.9. Реакции восстановления моносахаридов

При восстановлении моносахаридов по альдегидной или кетонной группе образуются многоатомные спирты, которые обладают сладким вкусом и часто используются как заменители сахара при сахарном диабете (ксилит).

Восстановление моносахаридов проводят водородом в присутствии катализаторов (палладий, никель):



ксилоза ксилит

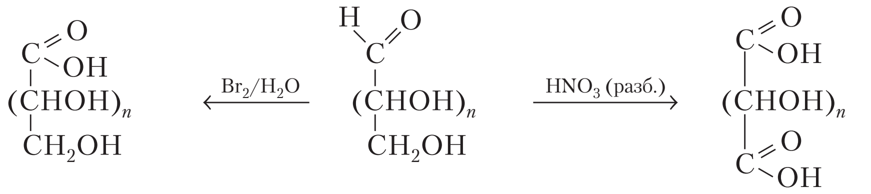
При восстановлении глюкозы образуется сорбит, маннозы — маннит, галактозы — дульцит.

13.2.10. Реакции окисления моносахаридов

Окисление в нейтральной или кислой среде. В нейтральной или кислой среде реакции окисления альдоз протекают без разрушения углеродного скелета с образованием соответствующих кислот.

При использовании мягких окислителей (бромная вода) окисляется только альдегидная группа (наиболее легко окисляемая) и образуются ***гликоновые кислоты***. Под воздействием более жестких окислителей (разбавленная HNO_3)

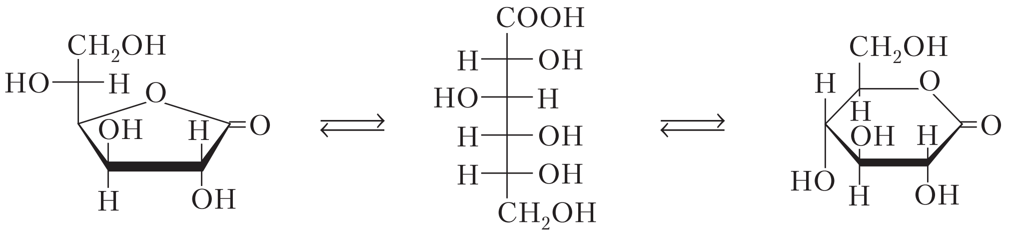
происходит окисление концевых групп альдоз (альдегидной и первичноспиртовой) с образованием ***гликаровых кислот***:



гликоновая (альдоновая) кислота; альдоза; гликаровая кислота

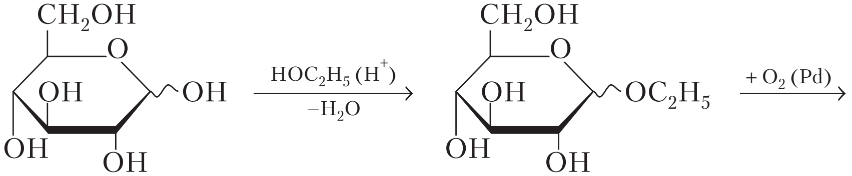
Бромная вода окисляет альдозы, но не окисляет кетозы, и используется для синтеза глюконовой (монокарбоновой) кислоты из глюкозы.

Альдоновые кислоты проявляют свойства, обычные для полигидроксикислот. Для них характерна способность к лактонизации: в водных растворах устанавливается равновесие между молекулами кислоты и двумя ее лактонами (пятичленным γ- и шестичленным δ-лактоном)

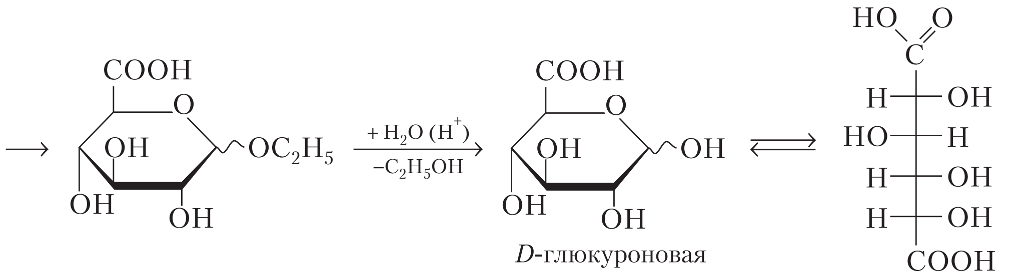


γ-глюконолактон; глюконовая кислота; δ-глюконолактон

При окислении концевой первичноспиртовой группы с сохранением (защитой) альдегидной группы образуются ***гликуроновые кислоты***. Для защиты используется реакция образования гликозидов, которые не способны к цикло-оксо-таутомерии:



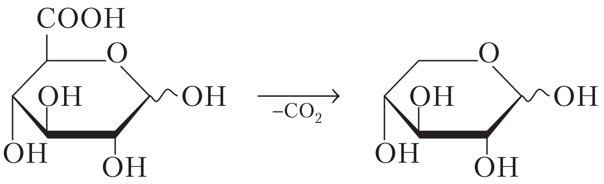
D-глюкопиранозид; этил-*D*-глюкопиранозид



D-глюкуроновая кислота (циклическая форма)

D-глюкуроновая кислота

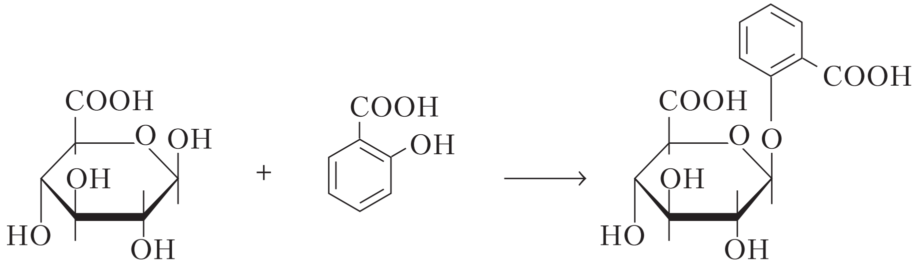
В организме окисление глюкозы до глюкуроновой кислоты происходит с участием ферментов, которые специфически подвергают изменению только первичноспиртовую группу. Уроновые кислоты подвергаются декарбоксилированию, таким путем в организме человека синтезируются пентозы из гексоз:



D-глюкуроновая кислота

D-ксилопираноза

Уроновые кислоты входят в состав гетерополисахаридов, участвуют в процессах детоксикации чужеродных веществ — выведение из организма в виде глюкуронидов



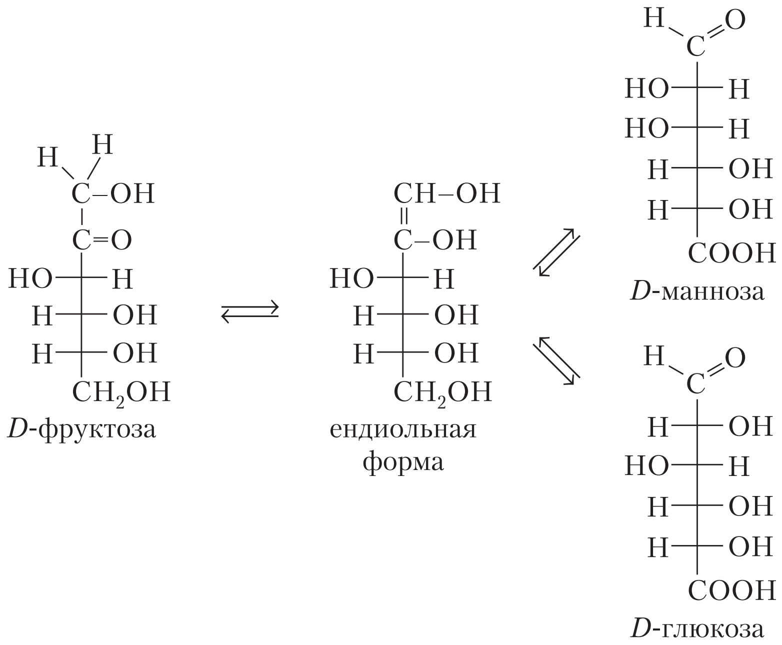
β-*D*-глюкуроновая кислота

салициловая кислота

β-*D*-глюкуронид

Окисление в щелочной среде. В щелочной среде окисление альдоз протекает с разрушением углеродного скелета и образованием смеси продуктов деструкции молекул. Кетозы также вступают в такие реакции окисления, так как в щелочной среде они изомеризуются в альдозы.

Изомеризация кетогексоз в альдогексозы протекает в присутствии щелочи через ендиольную форму:



В щелочной среде моносахариды окисляются реактивом Толленса (гидроксид диаминсеребра) — реакция серебряного зеркала:

$$\text{моноза} + \underset{\text{реактив Толленса}}{[Ag(NH_3)_2]OH} \xrightarrow{t^\circ} Ag\downarrow + 2NH_3\uparrow + H_2O + \text{продукты окисления}$$

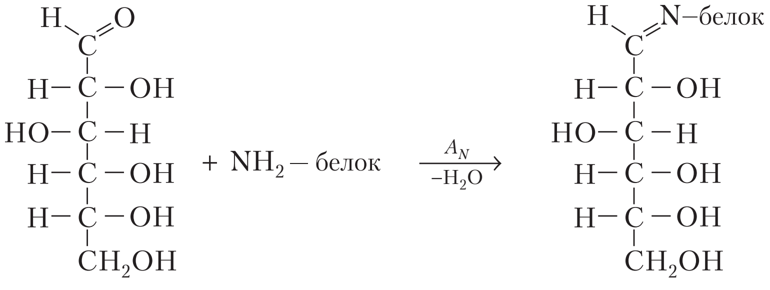
Моносахариды окисляются также реактивами Фелинга и Бенедикта, которые содержат катионы Cu^{2+}, с образованием комплексов с ионами органических кислот. Принцип действия реактивов одинаков и основан на восстановлении ионов Cu^{2+} (реактив голубого цвета) до Cu^{+} с осаждением красного оксида Cu_2O:

$$\text{моноза} + Cu(OH)_2 \xrightarrow{OH^{\ominus},\ t^\circ} Cu_2O\downarrow + \text{продукты окисления}$$

Реактивы Толленса, Фелинга и Бенедикта используются в качественных тестах для обнаружения альдоз и кетоз в биологических жидкостях (кровь, моча).

13.2.11. Реакция образования оснований Шиффа

Альдегидная ациклическая форма глюкозы может образовывать с аминогруппами гемоглобина и других белков (реакция A_N) основания Шиффа:



D-глюкоза (ациклическая форма)

N-гликозилимин

Продуктом этой реакции является нестабильное соединение (N-гликозилимин), которое в результате перегруппировки Амадори (рис. 13.11) превращается в стабильное соединение (гликозилированный белок).

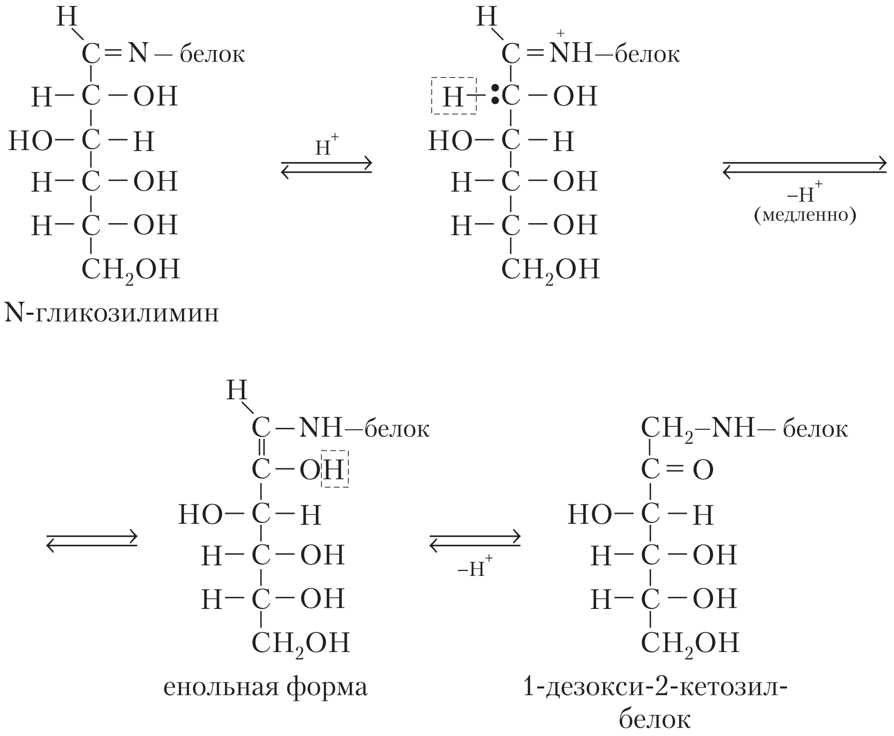


Рис. 13.11. Перегруппировка Амадори

Суть перегруппировки Амадори заключается в следующем: в кислой среде N-гликозилимин протонируется по атому азота, а затем медленно превращается в енольную форму, которая за счет передачи протона OH-кислотного центра атому углерода C_1 превращается в более устойчивое соединение 1-дезокси-2-кетозилбелок. Благодаря наличию оксогруппы это соединение, в свою очередь, может по аналогичному механизму присоединять еще одну молекулу белка, формируя белковый димер, нарушая тем самым структуру и функции белков. При сахарном диабете, когда возрастает уровень глюкозы в крови, в связи с нарушением продукции гормона поджелудочной железы инсулина возрастает и количество таутомерной ациклической формы глюкозы.

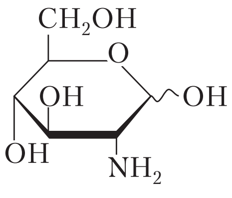
Реакция образования оснований Шиффа неферментативная, ее скорость определяется концентрацией ациклической глюкозы и отражает степень и выраженность гипергликемии. Определение уровня гликозилированного гемоглобина позволяет осуществлять длительный мониторинг (время жизни эритроцитов 30 суток) случаев гипергликемии и даже скрытых — ночных. Этот диагностический тест может служить показателем степени тяжести сахарного диабета и эффективности проводимого лечения.

13.2.12. Производные моносахаридов

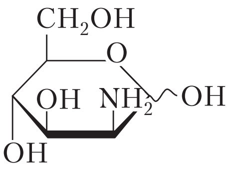
К производным моносахаридов относят соединения, имеющие моносахаридную природу и содержащие вместо одной или нескольких гидроксильных групп атом водорода либо другие функциональные группы, обычно аминогруппу или карбоксильную группу.

Аминосахара. К аминосахарам относят соединения, имеющие моносахаридную природу и содержащие аминогруппу вместо гидроксильной группы, чаще при атоме C_2. Наряду с систематическими названиями аминосахаров, используют и полутривиальные названия — производные от названий соответствующих моносахаридов, например глюкозамин.

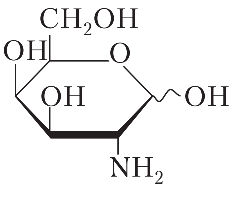
Важнейшими представителями аминосахаров являются производные *D*-глюкозы, *D*-маннозы и *D*-галактозы:



D-глюкозамин (2-амино-2-дезокси-*D*-глюкопираноза)



D-маннозамин (2-амино-2-дезокси-*D*-маннопираноза)

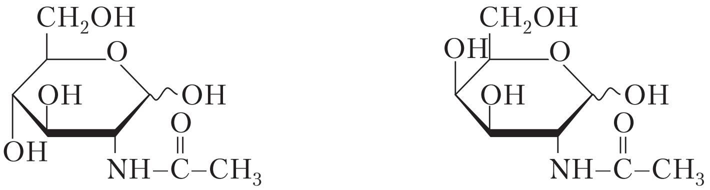


D-галактозамин (2-амино-2-дезокси-*D*-галактопираноза)

Аминосахара проявляют основные свойства и с кислотами образуют кристаллические соли. Аминосахара с различным расположением аминогруппы служат структурными компонентами ряда антибиотиков (адриамицин, рубомицин, канамицин и др.).

В ряде природных производных аминосахаров аминогруппа бывает ацетилированной (ацилирована остатком уксусной кислоты). Такое замещение отражается в названии соответствующим префиксом ***ацетил***- с локантом «N».

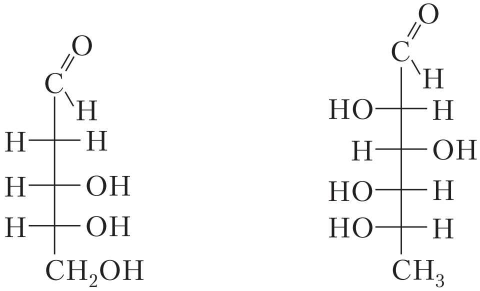
N-Ацилированные производные не проявляют основных свойств, так как неподеленная пара электронов атома азота вступает в сопряжение с π-связью ацетильного остатка. N-Ацетильные производные глюкозамина и галактозамина



N-ацетил-*D*-глюкозамин N-ацетил-*D*-галактозамин

входят в структуру гетерополисахаридов, ганглиозидов мозга, служат компонентами специфических детерминант групп крови.

Дезоксисахара. Дезоксисахара — это производные моносахаридов, у которых одна или две OH-группы заменены на атомы водорода; например, 2-дезокси-*D*-рибоза (дезоксирибоза), 6-дезокси-*L*-галактоза (*L*-фукоза):

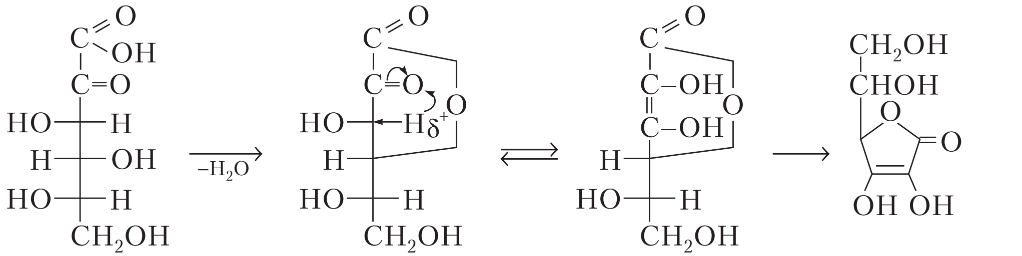


дезоксирибоза *L*-фукоза

Дезоксирибоза — структурный компонент нуклеиновых кислот, *L*-фукоза входит в состав многих олигосахаридов животного происхождения.

Аскорбиновая кислота (витамин С). Аскорбиновая кислота содержится во фруктах, особенно много ее в цитрусовых, ягодах (шиповник, черная смородина), белокочанной капусте, молоке. В кристаллическом виде аскорбиновая кислота была выделена в 1933 г. А. Сент-Дьердьи.

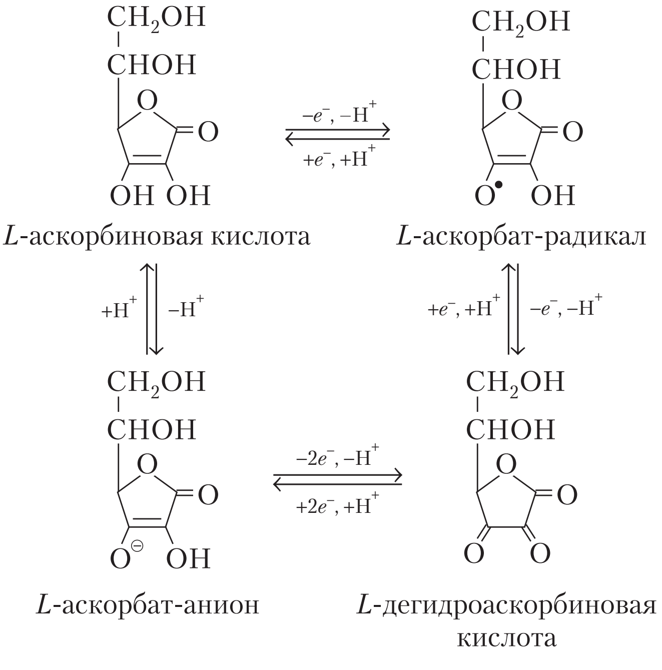
L-Аскорбиновая кислота представляет собой γ-лактон 2-оксо-*L*-гулоновой кислоты, содержащий ендиольную группу:



2-оксо-*L*-гулоновая кислота; γ-лактон; ендиольная форма; *L*-аскорбиновая кислота

Обе гидроксильные группы ендиольного фрагмента имеют кислотный характер (pK_a = 4,2).

При потере протона молекула аскорбиновой кислоты может существовать в виде *аскорбат-иона*, а при потере электрона и протона превращается в *аскорбат-радикал*. Аскорбат-радикал при потере электрона и протона, а аскорбат-ион — двух электронов и одного протона превращаются в *L*-дегидроаскорбиновую кислоту:



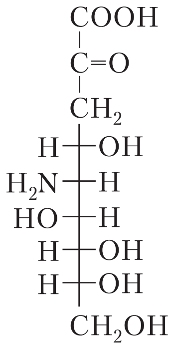
Дегидроаскорбиновая кислота не проявляет кислотных свойств.

Аскорбиновая кислота относится к водорастворимым витаминам. Она не синтезируется в организме человека, приматов, морских свинок и летучих мышей из-за отсутствия *L*-гулонооксидазы — фермента, катализирующего превращение гулоновой кислоты в аскорбиновую. Другие животные могут ее синтезировать из глюкозы.

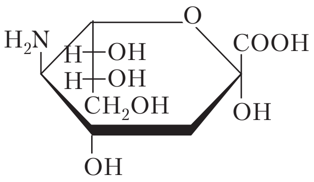
Аскорбиновая кислота обладает сильными восстановительными свойствами и, наряду с глутатионом и витамином E, выполняет функции антиоксиданта, оказывает антимутагенное и антистрессовое действие. В качестве кофермента она принимает участие в процессах гидроксилирования проколлагена, в метаболизме катехоламинов и стероидных гормонов.

Недостаток аскорбиновой кислоты в организме человека и животных сопровождается многочисленными нарушениями. Типичный авитаминоз C наблюдается у человека и животных, зависящих от экзогенного поступления аскорбиновой кислоты, и проявляется в виде тяжелого заболевания — цинги. Биохимическими дефектами при цинге являются нарушение реакций гидроксилирования остатков пролина и лизина в проколлагене в процессе превращения его в коллаген (основной белок соединительной ткани). В результате повышается проницаемость и ломкость капилляров, наблюдается кровоточивость десен, возникают подкожные кровоизлияния, развивается анемия, снижается иммунный статус организма.

Нейраминовая и сиаловые кислоты. Нейраминовая кислота является производным 2-оксононозы, содержащей у C_5 атома аминогруппу. Биосинтез нейраминовой кислоты осуществляется из пировиноградной кислоты и N-ацетил-*D*-маннозамина. В свободном виде она обнаружена только в спинномозговой жидкости



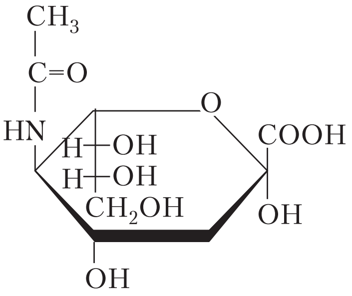
нейраминовая кислота
(открытая форма)



нейраминовая кислота
(циклическая форма)

Чаще встречаются O- и N-замещенные производные нейраминовой кислоты, которые называют *сиаловыми кислотами*. Входящие в состав ганглиозидов мозга

сиаловые кислоты обычно являются N-ацетильными производными нейраминовой кислоты:



N-ацетилнейраминовая кислота

О-Ацетаты, О-сульфаты и О-метильные производные N-ацетилнейраминовой кислоты являются терминальными структурными фрагментами олигосахаридов молока, гликопротеинов и гликолипидов.

13.3. Олигосахариды

Олигосахариды составляют промежуточную группу между моно- и полисахаридами. Как правило, к ним относят полисахариды, содержащие от 2 до 10 моносахаридных остатков, связанных гликозидными связями. Следует, однако, отметить, что в последнее время к олигосахаридам стали относить и углеводные детерминанты гликопротеинов, состоящие из 15–20 моносахаридных звеньев.

Классифицируют олигосахариды по числу моносахаридов, образующихся при их кислотном гидролизе. Олигосахариды подразделяются на ди-, три-, тетрасахариды и т.д.

Из олигосахаридов наиболее важную роль в организме человека выполняют дисахариды.

13.3.1. Дисахариды

Дисахариды являются обычно транспортной или запасной формой углеводов, важны в питании. Они построены, как правило, из гексоз и имеют общую молекулярную формулу $C_{12}H_{22}O_{11}$. В зависимости от типа гликозидной связи, связывающей остатки моносахаридов, они делятся на восстанавливающие и невосстанавливающие дисахариды.

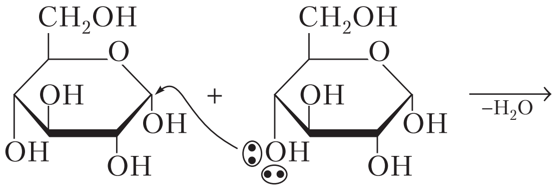
У *восстанавливающих дисахаридов* гликозидная связь образована с участием электрофильного центра одного остатка моносахарида и нуклеофильного атома кислорода спиртового гидроксила (чаще атома C_4 или C_3) второго моносахарид-

ного остатка. Такой дисахарид сохраняет в своей структуре свободный гликозидный гидроксил и может в щелочной среде превращаться в альдегидную форму и давать реакции серебряного зеркала, Троммера, Фелинга, т.е. проявлять восстанавливающие свойства. К дисахаридам с таким типом гликозидной связи относятся мальтоза, лактоза, целлобиоза и лактулоза. Они мутаротируют в растворе, могут образовывать гликозиды со спиртами, аминами и другими моносахаридами.

Систематическое название дисахаридов формируется так же, как и гликозидов: первый остаток моносахарида называется как радикал с окончанием ***-озил***, далее указывается тип гликозидной связи (1→4) и добавляется полное название второго моносахарида с окончанием ***-оза***. Кроме того, в полном названии указывается конфигурация обоих аномерных атомов углерода (α- или β-). Таким образом, систематическое название мальтозы — α-*D*-глюкопиранозил-(1→4)-α-*D*-глюкопираноза. Примером невосстанавливающего дисахарида является сахароза.

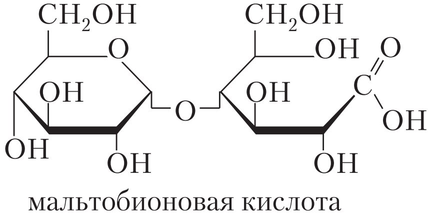
Далее более подробно рассмотрены отдельные представители дисахаридов.

Мальтоза — солодовый сахар, образуется при осахаривании крахмала под действием ферментов солода или мальтазы слюны. При кислотном гидролизе мальтозы образуются две молекулы α,*D*-глюкопиранозы, поэтому структуру мальтозы, используя формулы Хеуорса, можно представить следующим образом:



Наличие свободного гликозидного гидроксила определяет способность мальтозы к цикло-оксо-таутомерии (рис. 13.12) и возможность существования двух форм: α-мальтозы и β-мальтозы. В оксо-форме присутствует альдегидная группа (–CHO), которая определяет восстанавливающие свойства мальтозы.

Проявляя восстанавливающие свойства, мальтоза окисляется в мальтобионовую кислоту:



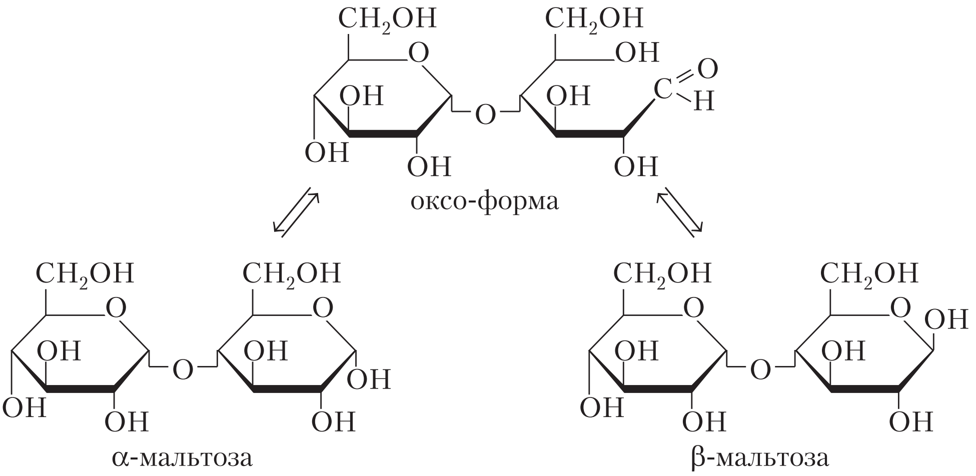
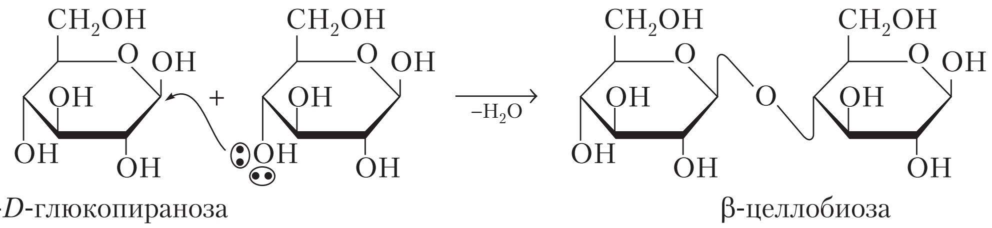


Рис. 13.12. Цикло-оксо-таутомерия мальтозы

Целлобиоза – продукт неполного гидролиза полисахарида целлюлозы – состоит из двух остатков *D*-глюкопиранозы, связанных β-(1→4)-гликозидной связью.



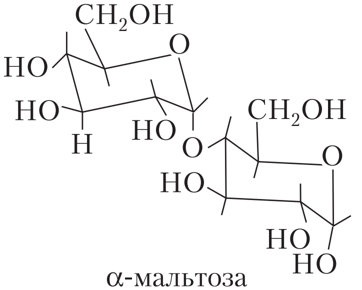
Систематическое название целлобиозы – β-*D*-глюкопиранозил-(1→4)-β-*D*-глюкопираноза

Свободный гликозидный гидроксил определяет возможность существования α- и β-форм целлобиозы, которые превращаются друг в друга через ациклическую форму.

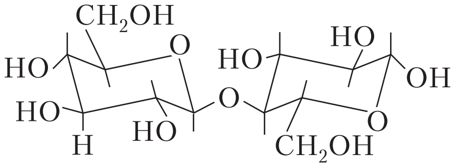
Целлобиоза расщепляется до глюкозы ферментом β-глюкозидазой, который в организме человека отсутствует. Поэтому целлобиоза и полисахарид целлюлоза не могут перевариваться в желудочно-кишечном тракте человека. В то же время жвачные животные могут питаться целлюлозой (клетчаткой) растений, поскольку находящиеся в их пищеварительном тракте бактерии имеют фермент β-гликозидазу.

Различие в конфигурации гликозидных центров мальтозы и целлобиозы приводит к различию в их конформациях: α-гликозидная связь в мальтозе расположена аксиально, β-гликозидная связь в целлобиозе – экваториально. В молекуле целлобиозы один остаток глюкозы по сравнению с мальтозой повернут

на 180°, конфигурация каждого хирального центра в связи с этим изменена на противоположную:



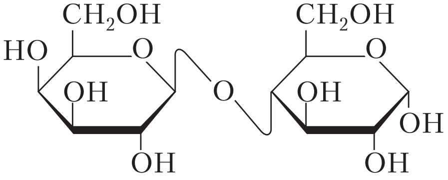
α-мальтоза



β-целлобиоза

Лактоза (молочный сахар) содержится в молоке млекопитающих (в женском — до 8 %, коровьем — 4–5 %), образуется в молочных железах. В сыроваренной промышленности лактозу получают из молочной сыворотки после отделения творога. При кислотном гидролизе лактозы образуются β-*D*-галактопираноза и α-*D*-глюкопираноза.

Следовательно, молекула лактозы состоит из остатков *D*-галактозы и *D*-глюкозы, связанных β-(1→4)-гликозидной связью.



α-лактоза

Систематическое название лактозы — β-*D*-галактопиранозил-(1→4)-α-*D*-глюкопираноза.

Лактоза проявляет способность к цикло-оксо-таутомерии, существует в α- и β-формах. β-Гликозидная связь имеет иное конформационное (пространственное) строение, чем α-гликозидная связь в мальтозе. В обоих дисахаридах моносахаридные остатки имеют конформацию кресла. Но если в α-*D*-глюкопиранозе полуацетальный гидроксил находится в аксиальном положении, то в β-*D*-галактопиранозе — в экваториальном. Для формирования наиболее выгодного угла при атоме кислорода в мальтозе (примерно 110°) второй моносахаридный остаток (глюкозы) должен быть повернут на угол около 60°. Поэтому лактоза хуже растворима в воде, менее гигроскопична.

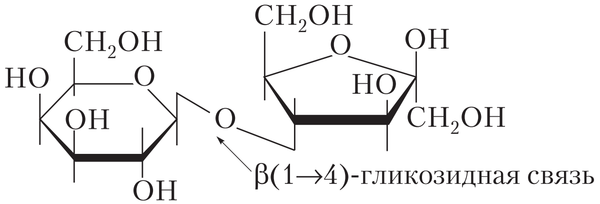
Лактозу применяют в фармацевтической промышленности при изготовлении порошков и таблеток, а также как компонент смесей для грудных детей. Она способствует развитию в пищеварительном тракте микроорганизма Lactobacillus bifidus, расщепляющего лактозу с образованием молочной и уксусной кислот, которые препятствуют размножению патогенных бактерий. Кроме того, в грудном женском молоке присутствуют олигосахариды (три-, тетра- и пентасаха-

риды), содержащие лактозу, связанную с аминосахарами и сиаловой кислотой (иногда фукозой). Эти олигосахариды также имеют большое значение для формирования естественной непатогенной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте грудных детей.

Лактулоза — восстанавливающий дисахарид, состоящий из остатков галактозы и фруктозы, искусственно синтезированный для использования в медицинской практике в качестве лекарственного средства, а также в пищевой промышленности как добавка к молочным продуктам.

Ферментами желудочно-кишечного тракта человека лактулоза не расщепляется, но может использоваться микроорганизмами кишечника. Поэтому пищевые продукты с лактулозой способствуют оздоровлению нормальной кишечной микрофлоры и профилактике дисбактериоза. Лактулоза входит в состав слабительного средства — дюфалак.

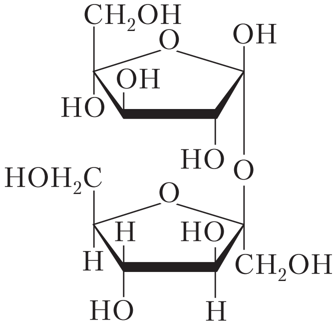
Галактоза в структуре лактулозы представлена пиранозной формой, фруктоза — фуранозной. Тип связи между моносахаридными остатками — β-(1→4)-гликозидная



α-лактулоза

Сахароза — свекловичный (тростниковый) сахар, содержится в сахарной свекле (от 16 до 18 %), сахарном тростнике (до 28 % от сухого вещества), соках растений и плодах, используется в питании (просто сахар). При гидролизе сахарозы образуются α,*D*-глюкопираноза и β,*D*-фруктофураноза.

В образовании α,β-(1→2)-гликозидной связи, соединяющей остатки этих моноз, участвуют оба гликозидных гидроксила, поэтому в молекуле сахарозы отсутствует свободный гликозидный гидроксил и она не способна к цикло-оксо-таутомерии и не проявляет восстанавливающих свойств



сахароза

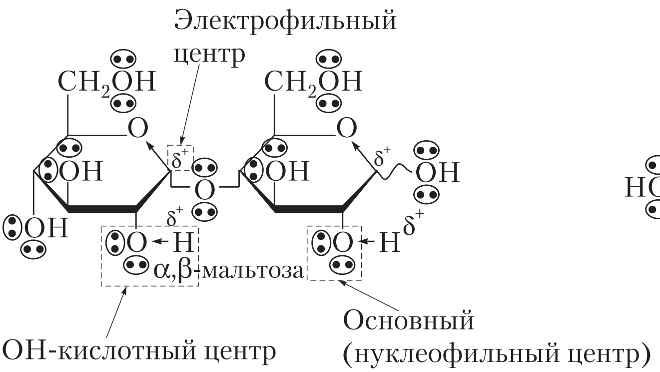
Систематическое название сахарозы — α-*D*-глюкопиранозил-(1→2)-β,*D*-фруктофуранозид.

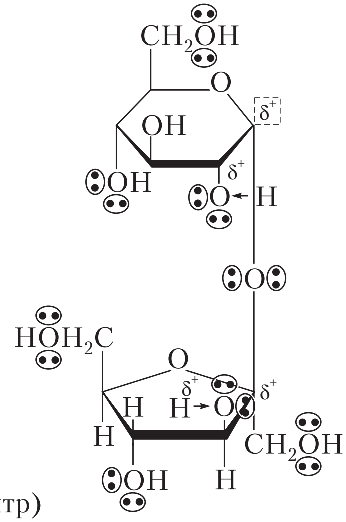
В этом названии вторая молекула моносахарида получает характерное для гликозидов окончание ***-озид***.

Сахароза не мутаротирует в растворе. Она вращает плоскость поляризации света вправо (+) на 66,5°. При кислотном или ферментативном (инвертаза) гидролизе сахарозы образуется эквимолекулярная смесь *D*-глюкозы и *D*-фруктозы, которая обладает левым (–) вращением, вследствие довольно большого удельного вращения плоскости поляризации света *D*-фруктозой влево (–82°). Таким образом, в процессе гидролиза сахарозы происходит изменение направления вращения плоскости поляризации с правого на левый, т.е. инверсия, поэтому продукты гидролиза сахарозы называют инвертным сахаром. Инвертный сахар является основным компонентом пчелиного меда.

13.3.2. Химические свойства дисахаридов

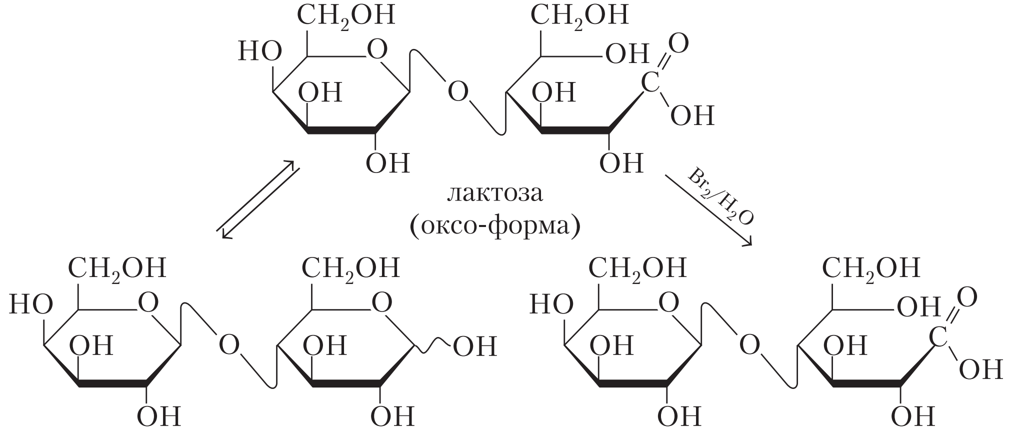
Реакционные центры дисахаридов. Восстанавливающие и невосстанавливающие дисахариды имеют сходные реакционные центры. Различие заключается только в том, что у восстанавливающих дисахаридов один из электрофильных центров находится при свободном гликозидном гидроксиле





сахароза

Дисахариды вступают во многие реакции, характерные для моносахаридов, при этом имеются отличия в свойствах восстанавливающих и невосстанавливающих дисахаридов, обусловленные особенностями их строения:



лактоза (оксо-форма)

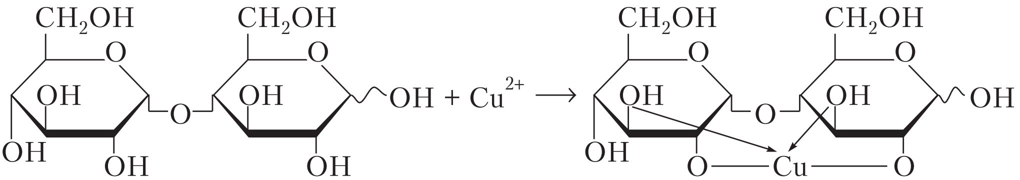
α,β-лактоза

лактобионовая кислота

К отличительным свойствам относятся реакции, характерные для оксоформы — восстановление и окисление, в которые вступают только восстанавливающие дисахариды, так как они способны к цикло-оксо-таутомерии. Так, например, восстанавливающие дисахариды окисляются в гликобионовые кислоты.

К общим свойствам для восстанавливающих и невосстанавливающих дисахаридов относятся реакции, протекающие по ОН-кислотным, электрофильным и нуклеофильным реакционным центрам.

Реакции ОН-кислотных центров. По ОН-кислотным центрам протекает реакция взаимодействия дисахаридов с ионами меди (II), приводящая к образованию хелатного комплекса, окрашенного в синий цвет. Строение комплекса примерно можно представить следующим образом:



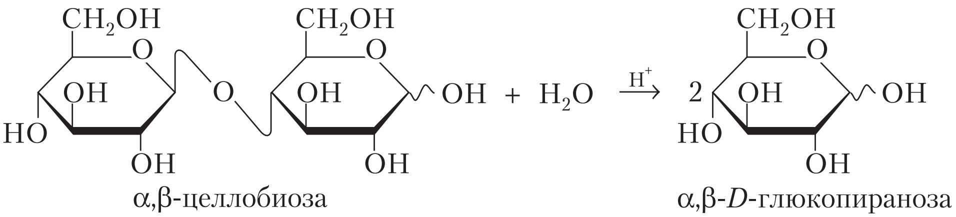
α,β-мальтоза

хелатный комплекс (раствор синего цвета)

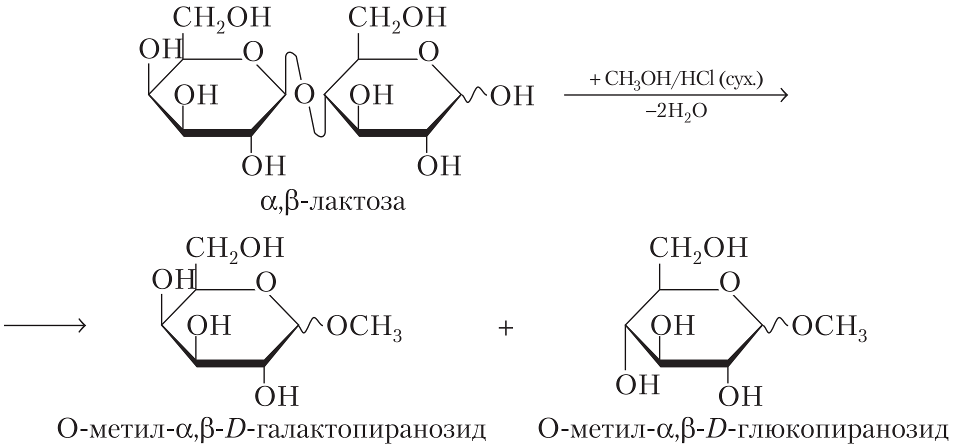
Эта реакция является качественной на многоатомные спирты.

Реакции электрофильных центров. По электрофильным центрам дисахаридов идут реакции нуклеофильного замещения (S_N) — гидролиз и алкоголиз (взаимодействия со спиртами).

Гидролиз гликозидной связи протекает в кислой среде по механизму S_N и приводит к образованию моносахаридов:

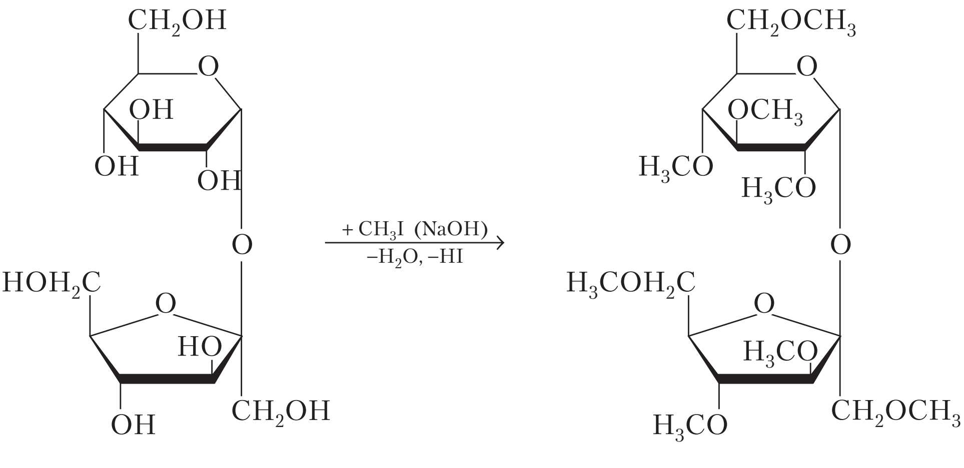


Алкоголиз протекает по обоим электрофильным центрам по механизму S_N:



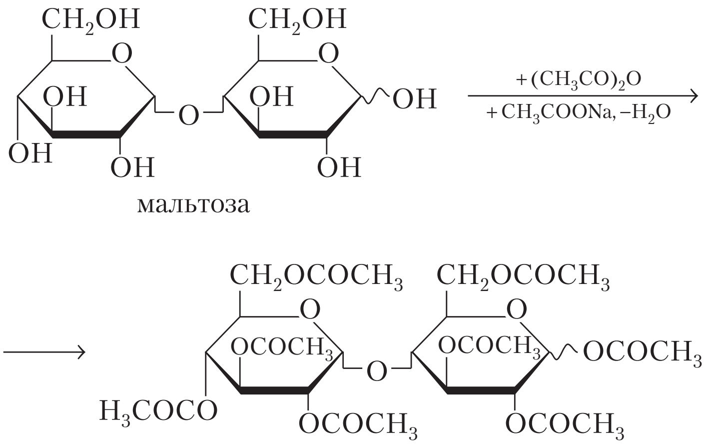
Реакции нуклеофильных центров. Дисахариды выступают в качестве нуклеофильных реагентов в реакциях S_N — алкилирования и ацилирования.

Реакция алкилирования (метилирования) сахарозы:



Продукт полного метилирования может гидролизоваться в кислой среде только по гликозидной связи.

Реакция ацилирования (ацетилирования) мальтозы:



Продукт полного ацилирования гидролизуется по всем сложноэфирным связям, как в кислой, так и в щелочной среде, гликозидная связь — только в кислой среде.

13.4. Полисахариды

13.4.1. Определение и классификация полисахаридов

Полисахариды представляют собой продукты поликонденсации моносахаридов — это типичные макромолекулы, построенные из десятков, сотен и тысяч моносахаридных остатков, связанных друг с другом гликозидными связями. Поэтому полисахариды называют также ***полигликозидами*** или ***гликанами***.

Гликозидная связь (с участием полуацетального гидроксила циклической таутомерной формы моносахарида) — основной тип связи во многих важнейших природных углеводсодержащих соединениях. Наиболее распространена O-гликозидная связь, которая соединяет моносахаридные остатки друг с другом (в олиго- и полисахаридах) или с неуглеводными компонентами (в гликозидах и углеводсодержащих биополимерах). Встречается также и N-гликозидная связь, например, в гликопротеинах, нуклеотидах и нуклеиновых кислотах.

Химические свойства O-гликозидов, как и других гликозидов, определяются структурой моносахаридных остатков, природой и типом гликозидных связей между ними. Общее свойство O-гликозидов — легкость протекания кислотного гидролиза, приводящего к образованию исходных моносахаридов или их производных.

К важнейшим функциям, которые природные полисахариды выполняют в организме человека и животных, относят:

- функцию резервного энергетического депо и источников углерода (гликоген в тканях человека и животных, крахмал в растительных организмах);
- структурную функцию (гетерополисахариды соединительной ткани, хрящей, кожи);
- функции специфических маркеров поверхностей клеток и биополимеров, обусловливающих их узнавание другими клетками (выполняют углеводные остатки, особенно олигосахаридные, связанные с белками и липидами клеточных мембран).

Полисахариды, в отличие от моносахаридов, как правило, не имеют сладкого вкуса, это аморфные, нерастворимые в воде (образуют коллоидные растворы) вещества. Полисахариды подразделяются на олигосахариды, высшие гомо- и гетерополисахариды.

При гидролизе гомополисахаридов образуются остатки только одного моносахарида, при гидролизе гетерополисахаридов — смесь различных моносахаридов и их производных.

Полисахариды — высшие полигликозиды, макромолекулы которых состоят из большого числа остатков моносахаридов или их производных, связанных гликозидными связями.

Полисахариды имеют большую молекулярную массу и более высокий уровень структурной организации макромолекул. Кроме первичной структуры, которая определяет последовательность чередования моносахаридных остатков, для полисахаридов важна вторичная структура — пространственная организация макромолекул.

13.4.2. Гомополисахариды

Гомополисахариды — полимеры, макромолекулы которых состоят из одинаковых моносахаридных остатков. Наиболее часто встречающейся структурной (мономерной) единицей является *D*-глюкоза. Это связано с высокой термодинамической устойчивостью ее конформации (кресла). На основе *D*-глюкозы с учетом различных типов гликозидных связей и аномерных форм (α- и β-) возможно формирование разных биомакромолекул (рис. 13.13).

Гликозидные связи в составе данных гомополисахаридов образованы по восстанавливающему типу: за счет электрофильного центра первого остатка моносахарида и нуклеофильного спиртового гидроксила второго остатка. На конце цепи находится остаток восстанавливающего моносахарида. Однако полисахариды почти не проявляют восстанавливающих свойств, так как доля концевого остатка, имеющего восстанавливающий фрагмент, весьма невелика относительно всей макромолекулы. Гликозидная природа полисахаридов обусловливает способность к гидролизу в кислой среде и высокую устойчивость в щелочной среде.

Далее более подробно рассмотрены наиболее биологически важные представители полисахаридов.

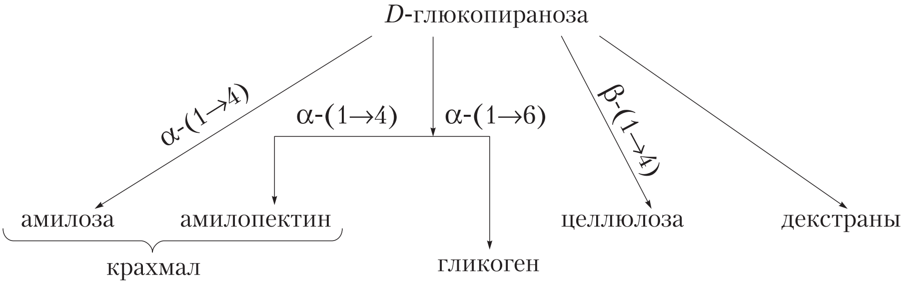


Рис. 13.13. Типы гликозидных связей в полисахаридах

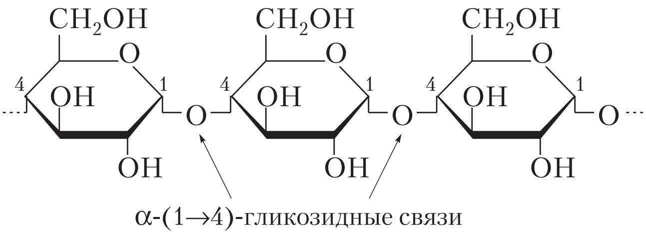
Крахмал — основной запасной полисахарид растений, откладывается в клетке в виде зерен. Образуется в растениях в процессе фотосинтеза и «запасается» в клубнях, корнях, зернах злаковых культур. Крахмал — белое аморфное вещество. В холодной воде крахмал нерастворим, в горячей — набухает и образует клейстер. С иодом дает интенсивное сине-фиолетовое окрашивание, исчезающее при нагревании. При нагревании в кислой среде идет стадийный гидролиз крахмала:

$(C_6H_{10}O_5)_n$	→	$(C_6H_{10}O_5)_x$	→	$(C_6H_{10}O_5)_m$	→	$0{,}5nC_{12}H_{22}O_{11}$	→	$nC_6H_{12}O_6$
крахмал		растворимый крахмал ($x < n$)		декстрины ($m < n$)		мальтоза		α-*D*-глюкопираноза

Сам крахмал не проявляет восстанавливающих свойств, а декстрины обладают восстанавливающими свойствами, растворимы в воде, имеют сладкий вкус. В частности, декстринизация крахмала осуществляется в процессе выпечки хлеба. Декстрины могут использоваться для приготовления клея.

Крахмал состоит из двух фракций: амилозы (10–20 %) и амилопектина (80–90 %).

α-***Амилоза*** — это длинные неразветвленные цепи, построенные из остатков α-*D*-глюкопиранозы, связанных в линейную последовательность α-(1→4)-гликозидными связями:



Количество остатков глюкозы в цепи колеблется от 100–200 до нескольких тысяч, молекулярная масса — от 40 до 500 тыс.

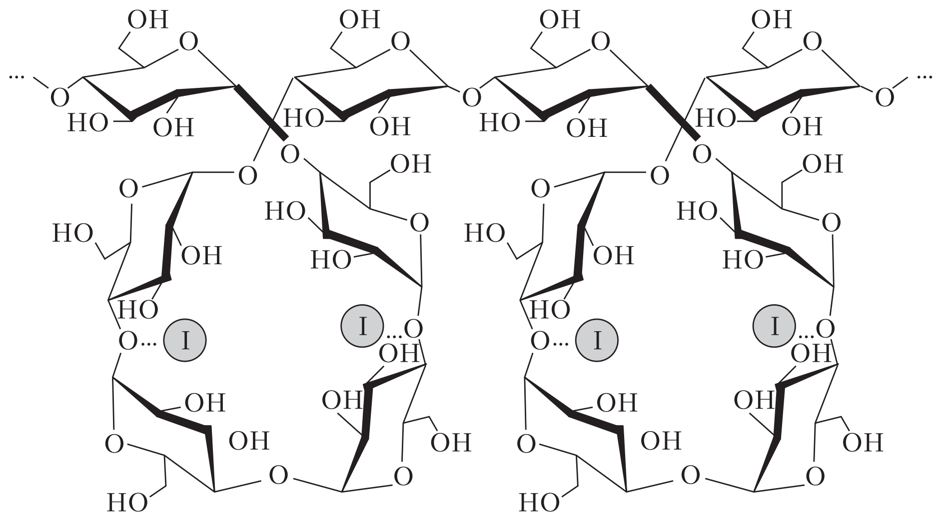


Рис. 13.14. Строение комплекса α-спиральной структуры амилозы с иодом

Амилоза растворяется в горячей воде. α-Конформация гликозидного центра способствует образованию вторичной — спиральной структуры макромолекулы. В каждом витке спирали укладывается шесть моносахаридных единиц (рис. 13.14).

Спиральная конформация молекулы дает возможность комплексообразования с небольшими молекулами, располагающимися вдоль оси спирали (комплекс с I_2, окрашенный в сине-фиолетовый цвет).

Амилопектин имеет разветвленную структуру. Основная цепь образована за счет α-(1→4)-гликозидных связей, в точках ветвления формируются α-(1→6)-гликозидные связи (рис. 13.15). Между точками ветвления располагаются 20–25 остатков *D*-глюкопиранозы. Молекулярная масса амилопектина — 1–6 млн.

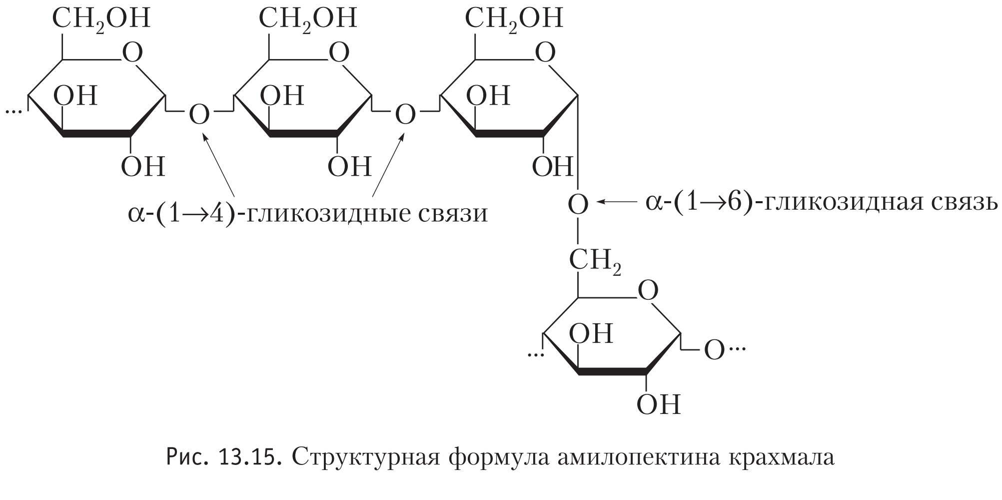


Рис. 13.15. Структурная формула амилопектина крахмала

Амилопектин в реакциях с иодом дает красно-фиолетовое окрашивание.

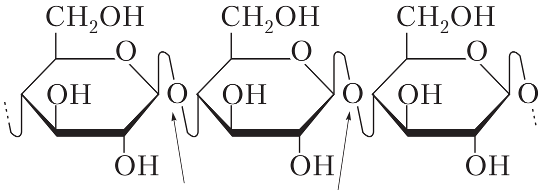
α-Гликозидные связи α-амилазы и амилопектина склонны к гидролизу в кислой среде. Так, крахмал гидролизуется в этих условиях до глюкозы.

Гликоген — запасной гомополисахарид человека и животных, откладывающийся в основном в печени и мышцах. По химическому строению он подобен амилопектину, однако имеет большую степень разветвления цепей и большую молекулярную массу — до 100 млн. Обычно между точками разветвления у гликогена содержится 10–12 (иногда 6) остатков *D*-глюкопиранозы. Сильное разветвление макромолекул гликогена способствует выполнению им энергетической функции, так как обеспечивает быстрое ферментативное отщепление нужного количества молекул глюкозы от большого числа концевых остатков.

Биологический смысл запасания углеводов в виде полисахаридов, а не в виде отдельных моносахаридов, заключается в поддержании низкого осмотического давления.

Целлюлоза (***клетчатка***) — основной компонент клеточных оболочек у растений. Обладает механической прочностью и выполняет роль опорного материала растений. Древесина содержит 50–70 % целлюлозы, хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу.

Макромолекулы целлюлозы представляют собой неразветвленный гомополисахарид, состоящий из остатков β-*D*-глюкопиранозы, молекулы которых соединены β-(1→4)-гликозидными связями



Молекулярная масса целлюлозы достигает 1–2 млн. Структурным повторяющимся фрагментом в целлюлозе является биозный фрагмент — целлобиоза (см. п. 13.3.1), в котором второй моносахаридный остаток β-*D*-глюкопиранозы повернут на 180° по отношению к предыдущему. Это определяет линейную структуру целлюлозы, дополнительно стабилизованную водородными связями между осно́вным центром у атома кислорода цикла и спиртовой группой у атома C_3 следующего моносахаридного остатка. Водородные связи могут образовываться и между соседними цепями. Такая упаковка цепей обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде и химическую инертность, что и позволяет целлюлозе формировать клеточную стенку растений.

Клетчатка не расщепляется обычными ферментами желудочно-кишечного тракта человека, но является обязательным компонентом пищи, так как выполняет следующие функции:

- создает чувство насыщения;
- стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта;

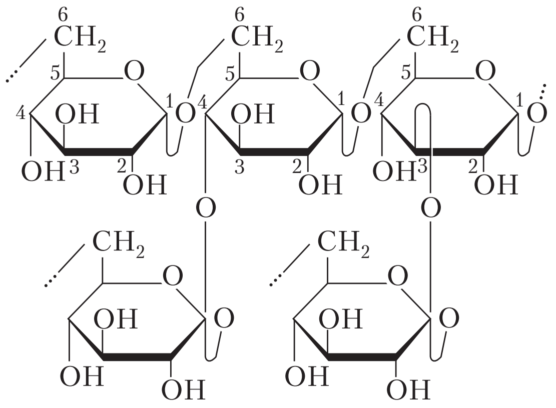


Рис. 13.16. Строение декстрана

❒ является субстратом для сапрофитных бактерий желудочно-кишечного тракта, синтезирующих витамины группы B;

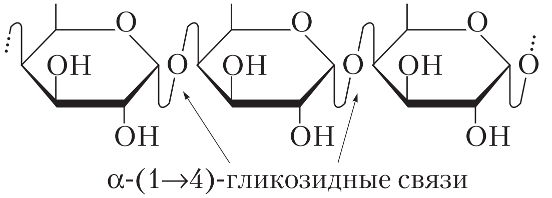
❒ участвует в формировании каловых масс;

❒ способствует адсорбции токсических веществ в толстом кишечнике и их выведению, что снижает риск развития злокачественных новообразований кишечника.

Декстраны — полисахариды бактериального происхождения, построенные из α-*D*-глюкопиранозы. Их макромолекулы $(C_6H_{10}O_5)_n$ сильно разветвлены. Основным типом связи является α-(1→6), а в местах разветвлений — α-(1→4)-, α-(1→3)- и, реже, α-(1→2)-гликозидные связи (рис. 13.16).

Нативный декстран имеет молекулярную массу 300–400 тыс. и используется для изготовления сефадексов, применяемых в гельфильтрации в качестве молекулярных сит. Частично гидролизованные декстраны с молекулярной массой 60–90 тыс. в изотоническом растворе NaCl (0,85 %) используются в клинической практике в качестве плазмозамещающих растворов (полиглюкин, реополиглюкин и др.).

Пектиновые вещества содержатся в плодах и овощах, придают желеобразный характер продуктам из них (желе, мармелад). Основой пектиновых веществ является *пектовая кислота* — полигалактуроновая кислота, в составе которой остатки *D*-галактуроновой кислоты связаны α-(1→4)-гликозидными связями



α-(1→4)-гликозидные связи

Пектиновые вещества являются хорошим адсорбентом ионов металлов и радионуклидов.

13.4.3. Гетерополисахариды

Гетерополисахариды — полимеры, макромолекулы которых состоят из разных моносахаридных остатков. К гетерополисахаридам относятся многие важные биополимеры, обеспечивающие прочность и эластичность органов и тканей в орагнизме человека и животных. Из них хорошо изучены хондроитинсульфаты (входят в состав кожных покровов, хрящей, сухожилий), гиалуроновая кислота (основной компонент соединительной ткани, стекловидного тела глаза, хрящей, пуповины, синовиальной жидкости суставов) и гепарин.

Гетерополисахариды присутствуют в тканях в виде протеогликанов — соединений с белками. Поскольку первоначально протеогликаны выделяли преимущественно из слизистых оболочек, то их назвали ***мукополисахаридами*** (от лат. mucus — слизь).

В состав гетерополисахаридов входят, как правило, уроновые кислоты и аминосахара (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин или их сульфопроизводные). Поэтому в настоящее время используют другое название гетерополисахаридов — ***гликозаминогликаны***. Вышеназванные гетерополисахариды называют также кислыми мукополисахаридами, поскольку они содержат карбоксильные и сульфогруппы. Этим полисахаридам присущи общие черты в строении: их неразветвленные цепи построены из дисахаридных фрагментов, состоящих из уроновых кислот и аминосахаров.

Гиалуроновая кислота построена из дисахаридных фрагментов, состоящих из *D*-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-*D*-глюкозамина, соединенных β-(1→3)-гликозидной связью. Дисахаридные блоки связаны между собой β-(1→4)-гликозидной связью (рис. 13.17).

Молекулярная масса гиалуроновой кислоты — от 100 тыс. до 10 млн. С белком связано не более 1–2 % от общей массы макромолекулы.

Основная функция гиалуроновой кислоты в соединительной ткани — связывание воды и формирование гелеобразной пространственной структуры, обла-

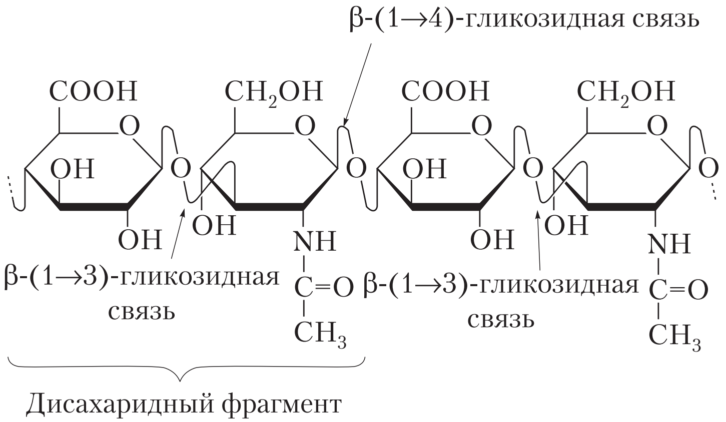


Рис. 13.17. Строение гиалуроновой кислоты

дающей упругими, демпферными свойствами. В хрящевой ткани гиалуроновая кислота связана с белком и участвует в образовании протеогликановых агрегатов; в стекловидном теле глаза, пупочном канатике и суставной жидкости может находиться в свободном виде.

Гиалуроновая кислота входит в состав соединительной ткани как связывающая основа, ей принадлежит важная роль в формировании барьерных функций организма, которые в значительной мере определяют защиту от инфекций.

Растворы гиалуроновой кислоты обладают высокой вязкостью, с чем связывают ее барьерную функцию — способность соединительной ткани препятствовать проникновению патогенных микроорганизмов. Проницаемость увеличивается при деполимеризации гиалуроновой кислоты ферментом гиалуронидазой. Этот фермент содержат болезнетворные микроорганизмы (патогенный золотистый стрептококк), чем и объясняется проникновение их в ткани.

Хондроитинсульфаты построены из дисахаридных фрагментов, состоящих из *D*-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-*D*-галактозамин-4(или -6)-сульфата, соединенных β-(1→3)-гликозидной связью, т.е. эти полисахариды являются эфирами серной кислоты. Дисахаридные блоки связаны между собой β-(1→4)-гликозидной связью (рис. 13.18).

Молекулярная масса хондроитинсульфатов составляет 10–60 тыс. Хондроитинсульфаты — полианионы, поэтому играют важную роль в распределении ряда катионов в соединительной ткани. Например, накопление кальция в очагах окостенения связано с одновременным накоплением хондроитинсульфатов, активно фиксирующих катионы кальция.

Гепарин построен из дисахаридных фрагментов (рис. 13.19), в состав которых входят остатки *D*-глюкозамина и уроновых кислот — *D*-глюкуроновой и *L*-идуроновой (C_5-эпимер *D*-глюкуроновой кислоты).

Оба остатка дисахаридного фрагмента обычно сульфированы по атому C_6 или C_2. В структуре чередуются α-(1→4)- и β-(1→4)-гликозидные связи. Молекулярная масса гепарина 16–20 тыс.

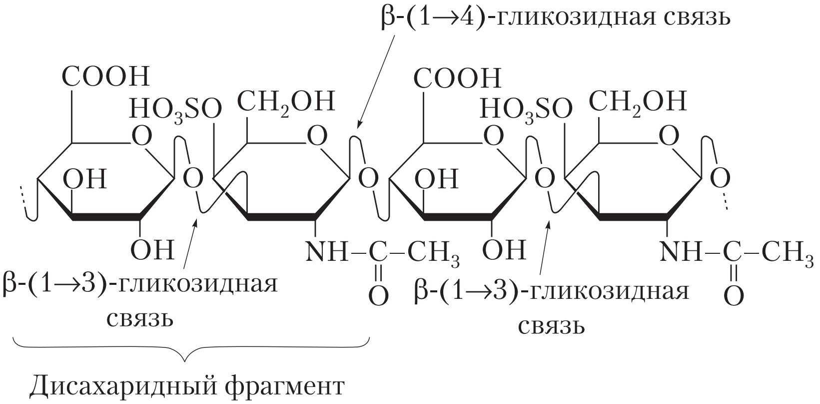


Рис. 13.18. Строение хондроитин-4-сульфата

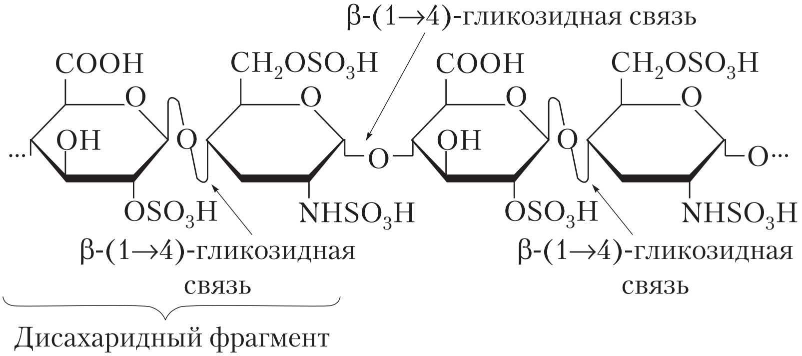


Рис. 13.19. Строение гепарина

Гепарин препятствует свертыванию крови, т.е. проявляет антикоагулянтные свойства. В стенках кровеносных сосудов содержится гепаритинсульфат, который по структуре похож на гепарин, но содержит больше N-ацетильных и меньше N-сульфатных групп.

13.5. Понятие о смешанных биополимерах

Смешанные биополимеры — это биополимеры, макромолекулы которых представляют собой макромолекулярные комплексы двух веществ, относящихся к разным химическим классам. Эти вещества прочно соединены ковалентными связями или за счет нековалентных взаимодействий, поэтому макромолекулярные комплексы функционируют как единое целое. Смешанные углевод-белковые комплексы подразделяют на гликопротеины и протеогликаны.

13.5.1. Гликопротеины

Гликопротеины — смешанные биополимеры, в составе которых больше белка (80–90 %), а углеводная часть представлена одной или несколькими олигосахаридными цепями. Олигосахаридные и белковые цепи чаще связаны N-гликозидными связями (рис. 13.20), образуемыми концевыми остатками N-ацетилгликозамина (со стороны олигосахарида) и β-амидной группой аспарагина или глутамина (со стороны белковой цепи), или O-гликозидными связями через остатки аминокислот (серин, гидроксилизин или треонин). В состав олигосахаридной цепи могут входить остатки N-ацетилглюкозаминов, манноз, галактоз, N-ацетилнейраминовой кислоты (всего 9–17 остатков)

N-Гликозидные олигосахаридные цепи присутствуют в таких гликопротеинах, как иммуноглобулины, антигены тканевой совместимости и др.

N-Гликозидная связь довольно устойчива в мягких щелочных и кислотных условиях, но расщепляется при более жестком кислотном гидролизе (2 н. HCl, 100 °C, время 10–12 мин).

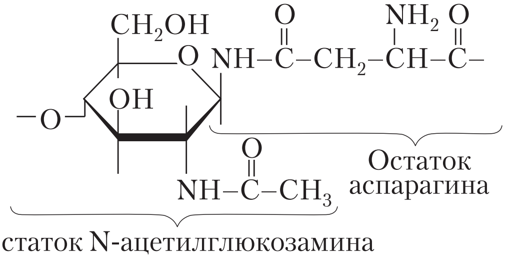


Рис. 13.20. N-гликозидная связь в гликопротеинах

Муцины — это группа О-гликопротеинов, которые относятся к секретам подчелюстных желез (слюны), слизистой кишечника, бронхов и образуют вязкие растворы. Они выполняют функцию смазки и защищают ткани от повреждения.

Муцины подчелюстных желез содержат О-гликозидные цепи с остатками галактозы, N-ацетилгалактозамина, N-ацетилнейраминовой кислоты и фукозы.

Иммуноглобулины. Введение чужеродных белков, антигенов, в организм человека вызывает образование специфических белков — антител. ***Антитела*** — это белки плазмы крови, входящие в группу иммуноглобулинов (Ig). Известно пять классов иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. В состав всех иммуноглобулинов человека входят углеводы, причем IgG, IgE, IgM содержат N-гликозидные цепи, IgD и IgA включают также и О-гликозидные цепи. Олигосахаридные цепи IgG и IgM обеспечивают рецепцию комплексов антиген — антитело макрофагами и клетками печени.

Групповые вещества крови. Группа крови человека по системе АВ0 определяется наличием или отсутствием в эритроцитах группоспецифических веществ — антигенов А и В. Вещества с такими свойствами и такой же специфичностью были найдены в большинстве тканей организма.

Группоспецифические вещества тканей относятся к спирторастворимым и представляют собой гликолипиды. Водорастворимые группоспецифические вещества встречаются в различных слизистых секретах (слюне, слизи желудочно-кишечного тракта и др.) и являются гликопротеинами. Спирто- и водорастворимые группоспецифические вещества относятся к различным классам биополимеров, но обладают одинаковыми антигенными свойствами, обусловленными терминальными олигосахаридными цепями с определенной последовательностью моносахаридов или их производных (рис. 13.21).

Молекула антигена А заканчивается остатком N-ацетилгалактозамина, а цепь молекулы антигена В — остатком *D*-галактозы. При 0-группе крови в цепи отсутствует терминальный остаток, т.е N-ацетилгалактозамин или галактоза, концевым оказывается остаток *L*-фукозы (6-дезокси-*L*-галактозы) и молекула приобретает так называемую Н-специфичность. На поверхности эритроцитов содержатся антигены, по химической природе являющиеся олигогликоцерамидами — лактозидами (один из типов ганглиозидов).

Антигенные вещества специфичны, они определяют групповые особенности и должны учитываться при переливании крови. Антигены имеются у опреде-

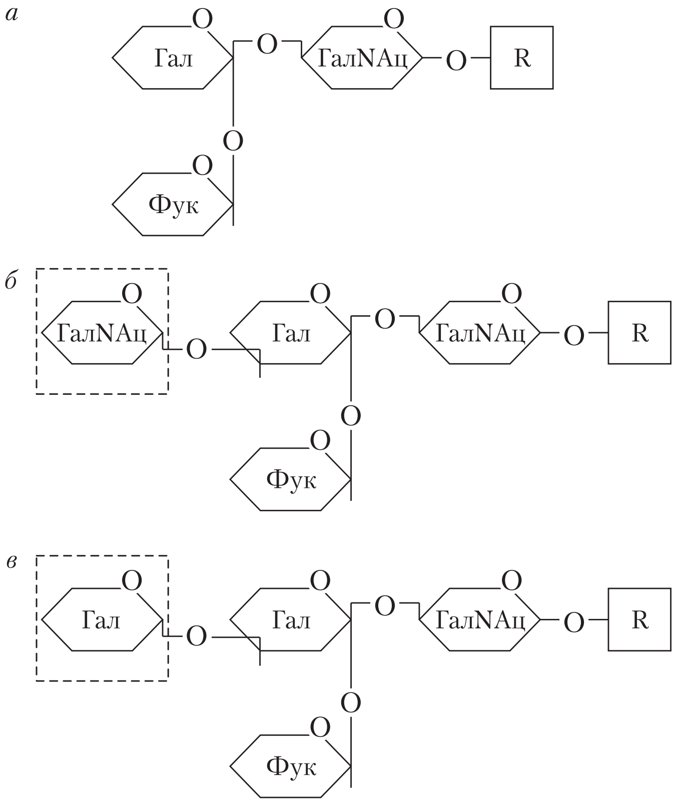


Рис. 13.21. Структура олигосахаридов, определяющих группу крови человека по системе AB0:
а — группа крови 0; *б* — группа крови А; *в* — группа крови В; ГалNAц — остаток N-ацетилгалактозамина; Гал — остаток *D*-галактозы; Фук — остаток *L*-фукозы; R — церамид

ленной группы индивидуумов и отсутствуют у других представителей одного и того же вида. Обнаруживают их по свойству антител, специфичных к данному антигену, агглютинировать (вызывать слипание) клетки, содержащие этот антиген.

Распределение антигенов и антител в крови людей с разной группой крови по системе AB0 представлено в табл. 14.1.

Таблица 14.1

Характеристика групп крови

Группа	Антигены эритроцитов	Антитела в сыворотке крови
0 (I)	Нет	Анти-А и анти-В
А (II)	А	Анти-В
В (III)	В	Анти-А
АВ (IV)	АВ	Нет

Антитела к антигенам А и В обычно имеются в сыворотке крови людей, на поверхности эритроцитов которых отсутствует соответствующий антиген, т.е. индивидуумы с антигенами А на поверхности эритроцитов продуцируют в сыворотку крови антитела к В-антигенам (анти-В), а люди с В-антигенами — антитела к антигенам А (анти-А). В сыворотке крови анти-А и анти-В обычно присутствуют в высоких титрах и при появлении соответствующих антигенов способны вызывать внутрисосудистую агглютинацию (склеивание эритроцитов и их разрушение ферментами комплемента и фагоцитами). При переливании крови руководствуются правилом, согласно которому кровь донора и реципиента не должны содержать антигены и антитела, реагирующие между собой: например, реципиенту, имеющему в сыворотке крови анти-А, нельзя переливать кровь от донора, содержащего на эритроцитах антигены А.

Еще одним фактором несовместимости крови донора и реципиента, особенно при повторных гемотрансфузиях, повторных родах, может быть резус-конфликт, обусловленный наличием или отсутствием в крови антигенов резус-фактора.

Кроме системы групп крови AB0, в настоящее время изучены и охарактеризованы десятки других антигенных систем крови (таких как системы Даффи, Келл, Кидд, Льюис, MN и др.). Антигены, учитываемые этими системами, могут быть причиной гемолитической болезни новорожденных, посттрансфузионных осложнений при повторных переливаниях крови, а также использованы при судебно-медицинской экспертизе пятен крови.

13.5.2. Протеогликаны

Протеогликаны — это углевод-белковые биополимеры, содержащие в своем составе больше углеводного компонента, чем белка. Протеогликаны несут на полипептидном остове не олигосахариды, как у гликопротеинов, а полисахаридные цепи. К протеогликанам относятся протеогликаны соединительной ткани, содержащие гиалуроновую кислоту и хондроитинсульфаты. Полисахаридные цепи связаны с полипептидными цепями посредством О-гликозидной связи через остатки таких аминокислот, как серин, треонин и гидроксилизин (рис. 13.22).

Этот тип гликозидной связи характерен для муцинов, групповых веществ крови, гликофорина мембран эритроцитов и т.д. Во многих гликопротеинах, как

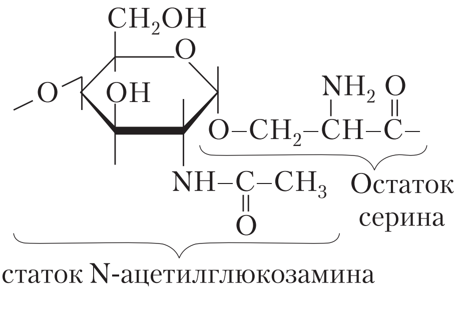


Рис. 13.22. О-гликозидная связь в протеогликанах

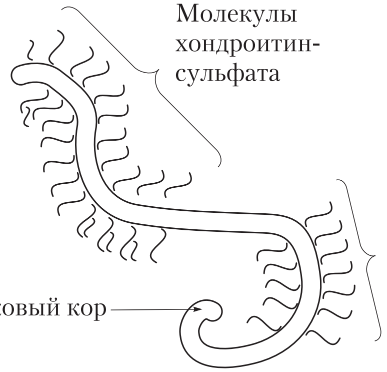


Рис. 13.23. Протеогликановая субъединица

сывороточных, так и мембранных, одновременно могут присутствовать как N-, так и O-гликозидные связи.

Протеогликановая субъединица (рис. 13.23) содержит цепи хондроитинсульфата и кератансульфата, ковалентно связанные с полипептидным остовом (белковым кором).

Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфатные протеогликановые субъединицы участвуют в образовании более сложных протеогликановых комплексов —

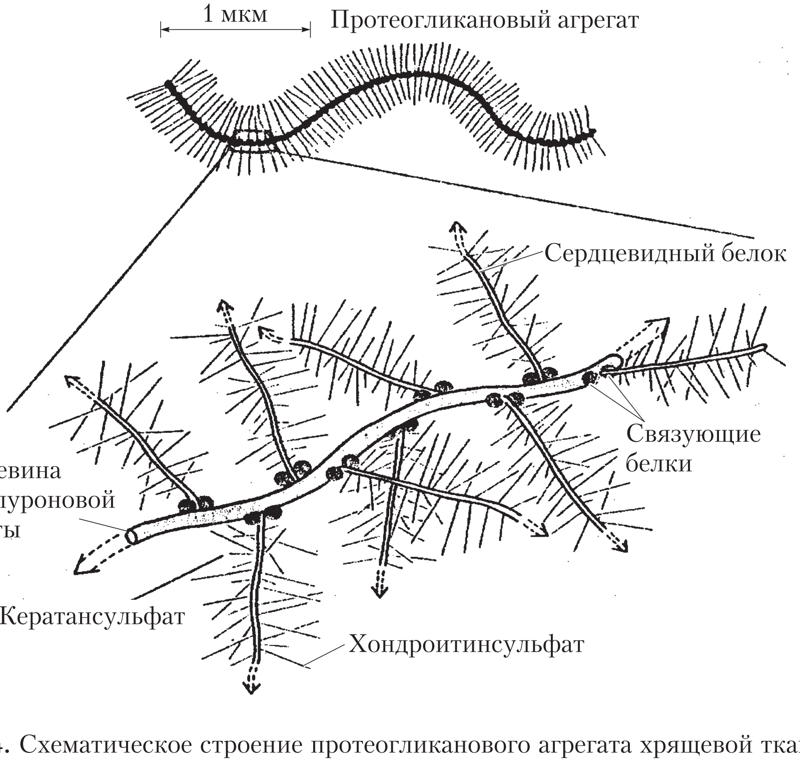


Рис. 13.24. Схематическое строение протеогликанового агрегата хрящевой ткани

агрегатов хрящевой ткани (рис. 13.24). Агрегаты протеогликанов имеют структуру «бутылочной щетки». Гиалуроновая кислота образует в этой структуре длинную нить, к которой в периодической последовательности по всей длине присоединено большое количество протеогликановых субъединиц и связующих белков. Субъединицы нековалентно связаны с длинной нитевидной цепью гиалуроновой кислоты посредством связующих белков. Подобные структуры придают хрящам более твердую консистенцию и вместе с тем большую упругость. Эти агрегаты можно наблюдать с помощью электронного микроскопа.

Протеогликаны являются полианионами, которые связывают катионы калия и натрия и влияют на их транспорт, могут связывать ионы и других металлов.

ГЛАВА 14. ПРИРОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Аминокислоты — гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат карбоксильную и аминогруппу. Остатки аминокислот являются структурными блоками пептидов и белков. Кроме того, аминокислоты участвуют в передаче нервных импульсов (глицин, глутаминовая кислота и др.); производные аминокислот, образующиеся при их декарбоксилировании — биогенные амины (гистамин, серотонин, дофамин, γ-аминомасляная кислота), являются нейромедиаторами. Нарушения обмена и транспорта аминокислот у человека могут быть причинами развития некоторых заболеваний. Аминокислоты используются в медицинской практике в качестве терапевтических и профилактических препаратов, для синтеза лекарственных средств.

Аминокислоты представляют собой твердые кристаллические вещества, которые плавятся при температуре 200–350 °С и подвергаются термическому разложению. Аминокислоты плохо растворяются в органических растворителях, хорошо — в воде и буферных растворах. Их кристаллическая решетка образована биполярными, или цвиттер-ионами. Все биогенные аминокислоты (кроме глицина) в растворах обладают оптической активностью. Растворы многих аминокислот имеют сладкий вкус.

14.1. Строение и общая формула протеиногенных аминокислот

В природе существует около 300 аминокислот; те из них, которые участвуют в процессах обмена в живых организмах (около 100), называют ***биогенными аминокислотами***. Особое место среди биогенных аминокислот занимают 20 аминокислот, которые постоянно обнаруживают в продуктах гидролиза белков. Они получили название протеиногенных аминокислот.

Протеиногенные аминокислоты содержат амино- и карбоксильную группу у одного и того же α-углеродного атома и все являются α-аминокислотами (рис. 14.1). Они отличаются друг от друга строением боковых радикалах R, которые иногда содержат дополнительные функциональные группы: еще одну NH_2- или COOH-группу, гидроксильную (OH), сульфгидрильную (SH) или метилтиогруппу (CH_3S), а также ароматические и гетероциклические фрагменты.

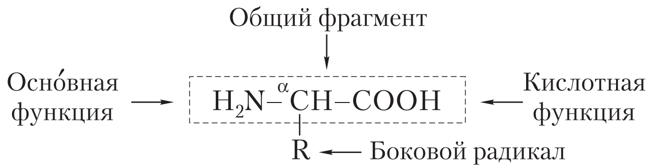
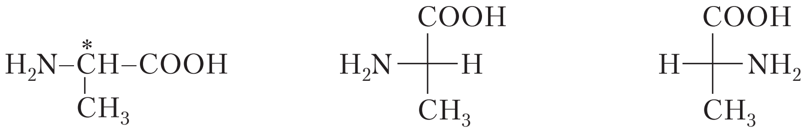


Рис. 14.1. Общая формула протеиногенных аминокислот

14.2. Стереоизомерия и номенклатура аминокислот

Подавляющее большинство протеиногенных аминокислот (кроме глицина) имеют в структуре один (это обычно α-углеродный атом), а ряд аминокислот и несколько асимметрических атомов углерода, и существуют в виде энантиомеров, относящихся к *D*- и *L*-стереохимическим рядам.

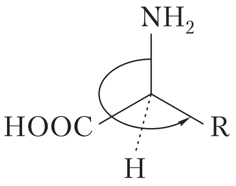
Из 18 оптически активных белковых аминокислот 10 характеризуются правым (+) и 8 левым (–) вращением плоскости поляризованного света, однако все они относятся к *L*-ряду (конфигурационный стандарт — глицериновый альдегид). Например, аланин может существовать в виде *D*- и *L*-энантиомеров:



аланин *L*-аланин *D*-аланин

Аминокислоты, относящиеся к *D*-ряду, встречаются в некоторых пептидах, синтез которых генетически не детерминирован, например в пептидных антибиотиках; обнаружены в продуктах обмена ряда микроорганизмов, растений и грибов. Они могут также образовываться при рацемизации *L*-аминокислот.

Согласно *R*,*S*-номенклатуре большинство протеиногенных *L*-аминокислот (кроме цистеина) имеют *S*-конфигурацию, т.е. являются *S*-изомерами

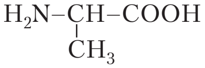
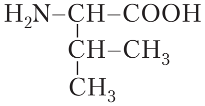
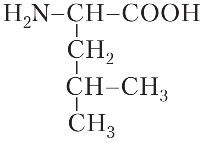
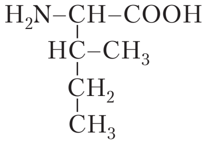
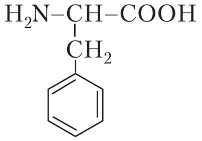
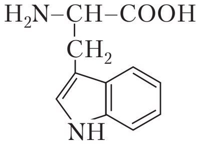
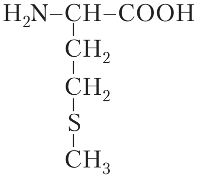
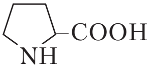
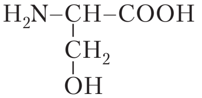


Названия аминокислот строятся согласно принципам международной номенклатуры для гетерофункциональных соединений (более старшая COOH-группа), допускается использование тривиальных названий, принятых ИЮПАК.

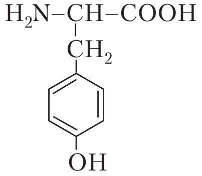
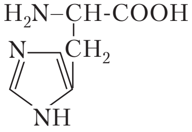
Для записи последовательности аминокислотных остатков в первичной структуре пептидов и белков используют трех- или однобуквенные сокращения их тривиальных названий. Например, глицин обозначают Гли (в рус. транскрипции), Gly (в англ.) или G (однобуквенное сокращение), аланин — соответственно Ала, Ala, A (табл. 14.1).

Таблица 14.1

Названия и буквенные коды протеиногенных аминокислот

Тривиальное (систематическое) название аминокислоты	Структурная формула	Трехбуквенный код		Однобуквенный код
		рус.	англ.	
Гидрофобные (неполярные) аминокислоты				
Аланин (2-аминопропановая кислота)		Ала	Ala	A
Валин (2-амино-3-метилбутановая кислота)		Вал	Val	V
Лейцин (2-амино-4-метилпентановая кислота)		Лей	Leu	L
Изолейцин (2-амино-3-метилпентановая кислота)		Иле	Ile	I
Фенилаланин (2-амино-3-фенилпропановая кислота)		Фен	Phe	F
Триптофан (2-амино-3-(3-индолил)пропановая кислота)		Три	Trp	W
Метионин (2-амино-4-метилтиобутановая кислота)		Мет	Met	M
Пролин (пирролидин-2-карбоновая кислота)		Про	Pro	P
Гидрофильные (полярные) аминокислоты				
Глицин (2-аминоэтановая кислота)	$H_2N–CH_2–COOH$	Гли	Gly	G
Серин (2-амино-3-гидроксипропановая кислота)		Сер	Ser	S

Продолжение табл. 14.1

Тривиальное (систематическое) название аминокислоты	Структурная формула	Трехбуквенный код		Однобуквенный код
		рус.	англ.	
Треонин (2-амино-3-гидроксибутановая кислота)	$H_2N{-}CH{-}COOH$ $CH{-}OH$ (у CH) CH_3	Тре	Thr	T
Цистеин (2-амино-3-меркаптопропановая кислота)	$H_2N{-}CH{-}COOH$ CH_2 SH	Цис	Cys	C
Тирозин (2-амино-3-(4-гидроксифенил)-пропановая кислота)		Тир	Tyr	Y
Аспарагин (2-амино-3-карбомоилпропановая кислота)	$H_2N{-}CH{-}COOH$ CH_2 $C{=}O$ NH_2	Асн	Asn	N
Глутамин (2-амино-4-карбомоилбутановая кислота)	$H_2N{-}CH{-}COOH$ CH_2 CH_2 $C{=}O$ NH_2	Глн	Gln	Q
Отрицательно заряженные (кислые) аминокислоты				
Аспарагиновая кислота (2-аминобутандиовая кислота)	$H_2N{-}CH{-}COOH$ CH_2 $C{=}O$ OH	Асп	Asp	D
Глутаминовая кислота (2-аминопентандиовая кислота)	$H_2N{-}CH{-}COOH$ CH_2 CH_2 $C{=}O$ OH	Глу	Glu	E
Положительно заряженные (оснóвные) аминокислоты				
Гистидин (2-амино-3-(5-имидазолил)пропановая кислота)		Гис	His	H

Окончание табл. 14.1

Тривиальное (систематическое) название аминокислоты	Структурная формула	Трехбуквенный код		Однобуквенный код
		рус.	англ.	
Лизин (2,6-диаминогексановая кислота)	$H_2N{-}CH{-}COOH$ | $(CH_2)_4$ | NH_2	Лиз	Lys	K
Аргинин (2-амино-5-гуанидинпентановая кислота)	$H_2N{-}CH{-}COOH$ | $(CH_2)_3$ | NH | C=NH | NH_2	Арг	Arg	R

14.3. Классификация протеиногенных аминокислот

Аминокислоты, встречающиеся в природных белках, классифицируют по разным признакам:

- по строению углеродного скелета;
- наличию и соотношению различных функциональных групп;
- полярности боковых цепей.

По строению углеродного скелета различают алифатические, ароматические и гетероциклические аминокислоты. По соотношению в структуре кислотных и основных групп различают: нейтральные, кислые, основные; по наличию других функциональных групп и радикалов — оксиаминокислоты, серосодержащие, ароматические, гетероциклические, иминокислоты.

В последнее время наиболее широко используется классификация аминокислот по характеру бокового радикала, его гидрофобности или гидрофильности и способности к ионизации.

По характеру бокового радикала аминокислоты подразделяют на две группы:

- аминокислоты с неполярным (гидрофобным) боковым радикалом;
- аминокислоты с полярным (гидрофильным) боковым радикалом.

К *аминокислотам с неполярным радикалом* относятся аминокислоты с алифатическим и ароматическим боковыми радикалами. Эта группа включает восемь аминокислот: шесть с алифатической боковой цепью — аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин и пролин, две с ароматической — фенилаланин и триптофан, который содержит ароматический гетероцикл индола и относится по строению бокового радикала к гетероциклическим аминокислотам.

Для протеиногенных *аминокислот с полярными радикалами* характерно наличие функциональных ионогенных (при физиологических значениях pH) или неионогенных групп (рис. 14.2).

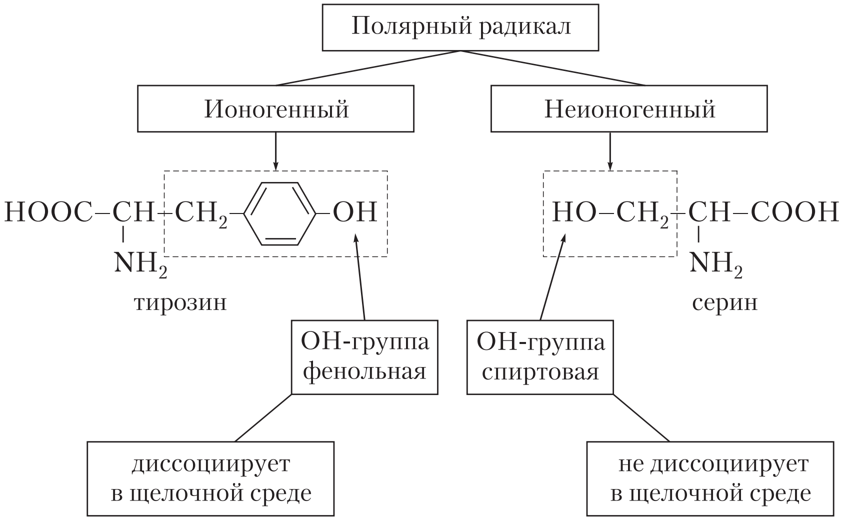


Рис. 14.2. Классификация аминокислот с полярными радикалами

Полярные неионогенные боковые радикалы α-аминокислот содержат либо спиртовые, либо амидные группы.

Аминокислоты с полярным ионогенным боковым радикалом при физиологических значениях pH находятся в ионизированном состоянии и имеют положительный или отрицательный заряд.

К гидрофильным отнесено семь аминокислот с полярным радикалом, в том числе три гидроксилсодержащие аминокислоты (серин, треонин, тирозин), одна серосодержащая аминокислота (цистеин) и две аминокислоты с карбоксамидными группами в боковом радикале (аспарагин, глутамин), а также глицин, у которого боковой углеводородный радикал отсутствует, и отнесение его к данной группе аминокислот связано, скорее всего, с гидрофильными свойствами всей молекулы. Тирозин по строению боковой цепи относят также и к группе ароматических аминокислот с полярным неионизированным при физиологических значениях pH боковым радикалом. В боковой цепи гидрофильных аминокислот содержатся полярные группировки, которые в нейтральной среде не заряжены, а в щелочной — некоторые из них могут приобретать отрицательный заряд (тирозин, цистеин).

Аспарагин и глутамин имеют в боковом радикале дополнительную карбоксильную группу, которая при ионизации по кислотному типу в нейтральной среде заряжается отрицательно, их классифицируют как отрицательно заряженные аминокислоты. Лизин, аргинин и гистидин в этих условиях приобретают дополнительный положительный заряд за счет ионизации аминогруппы либо пиридинового атома азота, по основному типу, поэтому их относят к группе положительно заряженных аминокислот. Гистидин, кроме того, содержит ароматический имидазольный гетероцикл, поэтому по строению бокового радикала его относят также к группе гетероциклических аминокислот.

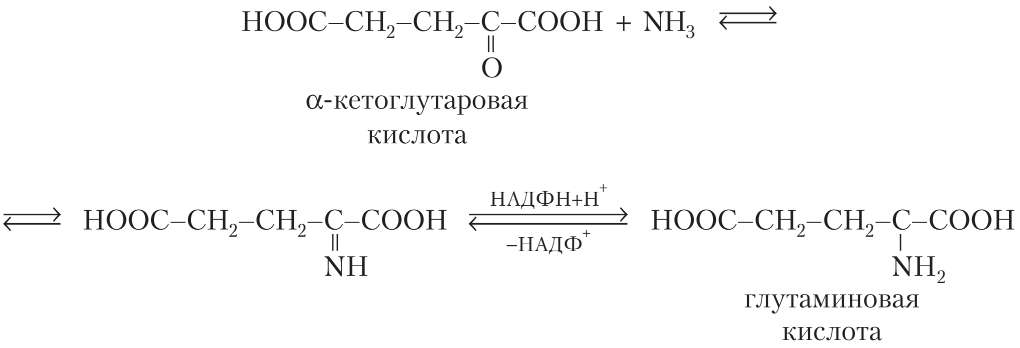
14.4. Синтез α-аминокислот *in vivo*

В организме большинства высших животных и человека синтезируется около половины аминокислот, необходимых для синтеза белка. Это так называемые заменимые аминокислоты. Остальные аминокислоты, которые называют ***незаменимыми***, не могут быть синтезированы в самом организме. Они должны поступать в организм с пищей. Так, для взрослого человека незаменимыми являются восемь аминокислот: валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, триптофан, метионин, треонин, лизин. При некоторых врожденных заболеваниях число незаменимых аминокислот возрастает. Например, при фенилкетонурии в организме человека не синтезируется тирозин из фенилаланина вследствие дефекта фермента фенилаланингидроксилазы. Для детей перого года жизни незаменимыми являются также аргинин и гистидин.

Синтез заменимых аминокислот может происходить путем восстановительного аминирования и переаминирования.

Существуют и другие пути синтеза аминокислот. Так, тирозин синтезируется путем гидроксилирования фенилаланина, цистеин — из метионина.

Восстановительное аминирование. Синтез некоторых α-аминокислот осуществляется в организме путем восстановительного аминирования α-оксокислот с участием коферментов НАДН+Н$^+$ или НАДФН+Н$^+$. Например, синтез глутаминовой кислоты, а также глутамина и пролина:

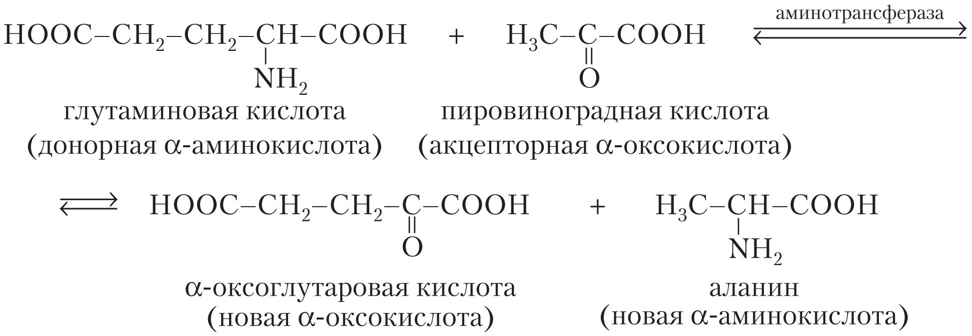


Переаминирование. Под переаминированием подразумевают реакции межмолекулярного переноса аминогруппы аминокислоты на α-оксокислоту. Реакции протекают при участии ферментов аминотрансфераз, использующих пиридоксальфосфат в качестве кофермента.

Пиридоксальфосфат выполняет функцию посредника, переносчика аминогруппы от донорной α-аминокислоты к акцепторной α-оксокислоте. В процессе такого переноса образуются новая аминокислота и новая оксокислота.

Ключевую роль в процессе переаминирования играют имины. Их образование и последующий гидролиз являются главными этапами, обеспечивающими

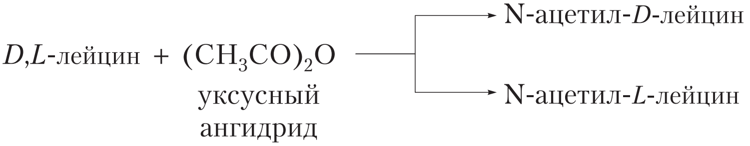
перенос аминогруппы от аминокислоты к оксокислоте. Путем переаминирования в организме синтезируются аспарагиновая кислота, аспарагин и аланин:



14.5. Методы получения аминокислот

Аминокислоты чаще всего получают кислотным гидролизом белков и последующим разделением их смеси методами высоковольтного электрофореза или ионообменной хроматографии.

Синтезировать аминокислоты можно из галогенозамещенных кислот при взаимодействии с аммиаком. При этом обычно получаются рацемические смеси, которые разделяют ферментативным методом, чаще всего с использованием ацилазы из почек свиней. Предварительно рацемическую смесь переводят в N-ацильные производные, обрабатывая уксусным ангидридом, например:



Далее N-ацильные производные подвергают действию фермента ацилазы, отличающейся стереоспецифичностью и разлагающей ацильные производные *L*-аминокислот в 700 раз активнее. В результате получают смесь *L*-лейцина и N-ацетил-*D*-лейцина, которые отделяют друг от друга на основе их различной растворимости и способности к кристаллизации.

14.6. Химические свойства аминокислот

Реакционные центры аминокислот. Аминокислоты являются гетерофункциональными соединениями и вступают в реакции по реакционным центрам и карбоновых кислот (см. п. 9.2), и аминов (см. п. 7.4.2):

Некоторые свойства аминокислот обусловлены наличием дополнительных функциональных групп в боковом радикале (–OH, –SH и др.).

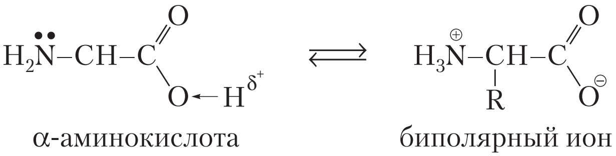
Химические свойства аминокислот можно подразделить на следующие группы:

- кислотно-основные свойства и качественные реакции;
- реакции нуклеофильного центра NH_2-группы;
- реакции электрофильного центра COOH-группы;
- свойства аминокислот как гетерофункциональных соединений.

14.6.1. Кислотно-основные свойства и качественные реакции

Амфотерные свойства аминокислот. Поскольку в молекулах аминокислот имеются функциональные группы кислотного (–COOH) и основного (–NH_2) характера, то они проявляют амфотерные свойства.

Наличие кислотного и основного центров в одной молекуле создает возможность образования внутренних солей — биполярных ионов. В составе биполярного иона карбоксильная группа присутствует в виде карбоксилат-аниона, аминогруппа — в виде аммонийного катиона. Биполярный ион называют также ***цвиттер-ионом*** (от нем. zwitter — между), так как он является одновременно и анионом, и катионом:



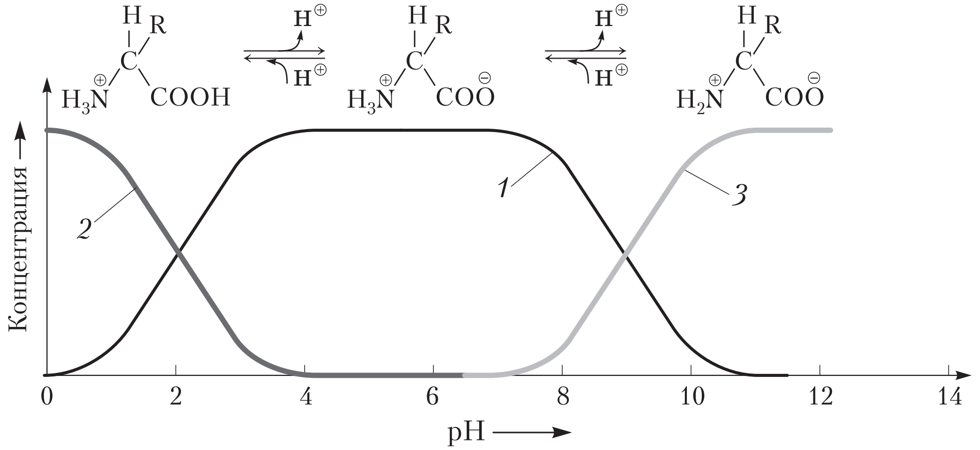
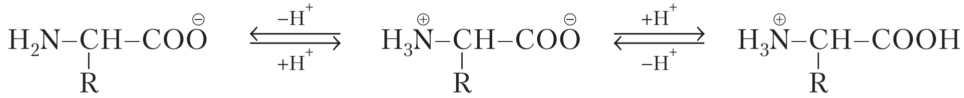


Рис. 14.3. Изменение концентрации равновесных форм ионов в растворе аминокислот в зависимости от pH среды:
1 — концентрация биполярных ионов; *2* — концентрация катионов; *3* — концентрация анионов

В водных растворах в зависимости от pH среды существует равновесие между биполярными ионами, катионами и анионами (рис. 14.3).

В сильнокислой среде (pH 1–2) преобладает катионная форма аминокислот, в сильнощелочной среде (pH 10–14) — анионная:



анионная форма — биполярный ион — катионная форма

Значение pH, при котором концентрация биполярных ионов в растворе аминокислоты максимальная, а концентрации катионов и анионов минимальные и равны, называется ***изоэлектрической точкой*** (pI), Значение pI зависит и от характера боковых радикалов, наличия в нем групп, играющих роль дополнительных кислотных и основных центров. Каждая аминокислота имеет свое значение pI.

Величина pI зависит от pK_a ионогенных групп аминокислот:

$$\mathrm{pI} = 0{,}5(\mathrm{p}K_{a_n} + \mathrm{p}K_{a_{n+1}}), \qquad (14.1)$$

где n — максимальное число положительных зарядов в полностью протонированной форме аминокислоты.

Для карбоксильной группы при α-углеродном атоме pK_a аминокислот имеют значения 1,8–2,8, т.е. кислотные свойства у этих групп выражены сильнее, чем у незамещенных карбоновых кислот. Значения pK_a α-аммонийных групп у протеиногенных аминокислот также различны и в зависимости от их структуры составляют 8,8–10,6. Ионогенные группы боковых цепей имеют разные значе-

ния pK_a в зависимости от их строения и силы кислотных либо основных центров в их составе.

Таблица 14.2

Значения pK_a и pI протеиногенных α-аминокислот

Кислота	pK_a			pI
	α-COOH	α-NH_3^+	ионогенных групп в радикале	
Аланин	2,3	9,7	—	6,0
Аргинин	2,2	9,0	12,5	10,8
Аспарагин	2,0	8,8	—	5,4
Аспарагиновая	2,1	9,8	3,9	3,0
Валин	2,3	9,6	—	6,0
Глицин	2,3	9,6	—	6,0
Глутамин	2,2	9,1	—	5,7
Глутаминовая	2,2	9,7	4,3	3,2
Гистидин	1,8	9,2	6,0	7,6
Изолейцин	2,4	9,7	—	6,1
Лейцин	2,4	9,6	—	6,0
Лизин	2,2	9,0	10,45	9,8
Метионин	2,3	9,2	—	5,8
Пролин	2,0	10,6	—	6,3
Серин	2,2	9,2	—	5,7
Тирозин	2,2	9,1	10,1	5,7
Треонин	2,6	10,4	—	5,6
Триптофан	2,4	9,4	—	5,9
Фенилаланин	1,8	9,1	—	5,5
Цистеин	1,7	10,8	8,3	5,0

Примечание. Прочерк указывает на отсутствие ионогенных групп в радикале аминокислоты.

Ионные формы аминокислот в растворе. Преимущественная ионная форма аминокислоты в растворе зависит от pH раствора и природы аминокислоты.

Например, гистидин в сильнокислом растворе (pH 0) находится в виде двузарядного катиона, который имеет три разных по силе кислотных центра (см. табл. 14.2). При повышении pH до 1,8 (значение pK_a дикатионной формы — pK_{a1}) половина катионной формы с зарядом +2 превращается в монозарядный катион за счет отщепления протона от карбоксильной группы гистидина, что можно определить по уравнению Гендерсона—Гассельбаха:

$$pH = pK_a + \lg\{[\text{соль}]/[\text{кислота}]\}, \qquad (14.2)$$

где [соль] — концентрация соли; [кислота] — концентрация кислоты.

Если кислота нейтрализована наполовину, то

$$[\text{соль}] = [\text{кислота}] \quad \text{и} \quad \lg\{[\text{соль}]/[\text{кислота}]\} = 0,$$

т.е. $pH = pK_a$.

При повышении pH от 1,8 до 6,0 преимущественной формой в растворе является монозарядный катион. При pH 6,0 (значение pK_a монокатионной формы — pK_{a2}) за счет отщепления протона от имидазольного остатка половина монозарядных катионов превращается в биполярные ионы. Максимальная концентрация биполярных ионов наблюдается при $pH = pI = 7,6$ ($pI = 0,5(pK_{a2} + pK_{a3}) = 0,5(6,0 + 9,2) = 7,6$). Следовательно, биполярные ионы преобладают в растворе при $9,2 < pH > 6,0$.

Биполярный ион является также потенциальной кислотой и при повышении pH до 9,2 (pK_a биполярного иона — pK_{a3}) половина биполярных ионов превращается в анионную форму. При дальнейшем повышении pH до 14 преимущественной формой в растворе становится анионная форма (рис. 14.4).

В зависимости от значений pI аминокислоты классифицируют на нейтральные, кислые и основные.

Нейтральные α-аминокислоты не имеют в боковом радикале дополнительных ионогенных групп. Их изоэлектрическая точка находится при pH, близком к нейтральному (несколько меньше 7). Это связано с более сильной ионизацией

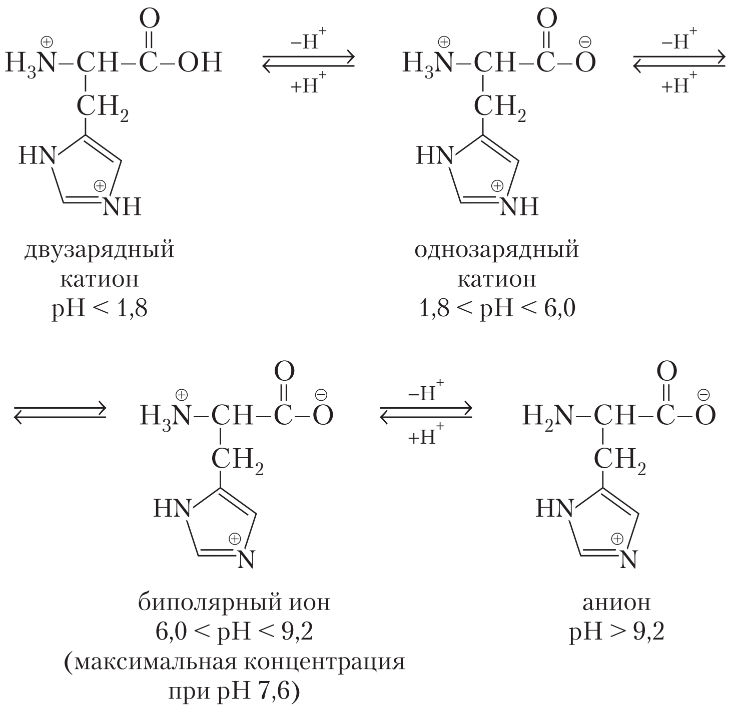


Рис. 14.4. Ионные формы гистидина при различных значениях pH раствора

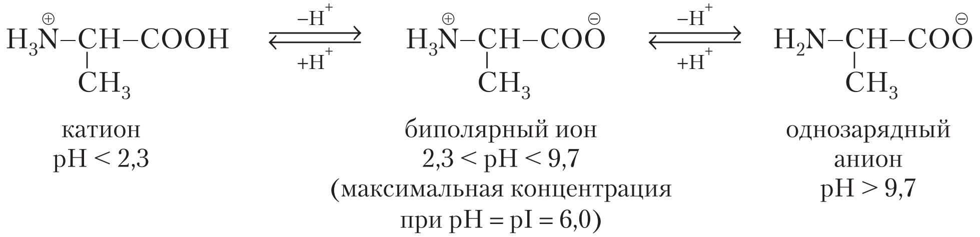


Рис. 14.5. Ионные формы аланина при разных значениях pH раствора

карбоксильной группы. Так, для аланина (рис. 14.5) согласно формуле (14.1) и данным табл. 14.2

$$pI = 0{,}5(pK_{a1} + pK_{a2}) = 0{,}5(2{,}3 + 9{,}7) = 6.$$

В крови (pH 7,3–7,5) нейтральные аминокислоты присутствуют преимущественно в виде биполярных ионов.

Кислые α-аминокислоты имеют в радикале дополнительную карбоксильную группу. У кислых аминокислот $pI < 7$, например у глутаминовой кислоты (рис. 14.6; см. табл. 14.2)

$$pI = 0{,}5(pK_{a1} + pK_{a2}) = 0{,}5(2{,}2 + 4{,}3) = 3{,}25.$$

В организме при физиологических значениях pH (например, pH крови 7,3–7,5) эти кислоты находятся преимущественно в моноанионной форме, т.е. обе карбоксильные группы у них ионизированы по кислотному типу, аминогруппа — по основному типу.

Основные α-аминокислоты имеют в радикале дополнительную аминогруппу (лизин) или пиридиновый атом азота (гистидин, аргинин). Для них изоэлектрическая точка находится при $pH > 7$.

Например, у аргинина (рис. 14.7) согласно формуле (14.1) и данным табл. 14.2

$$pI = 0{,}5(pK_{a2} + pK_{a3}) = 0{,}5(9{,}0 + 12{,}5) \approx 10{,}8.$$

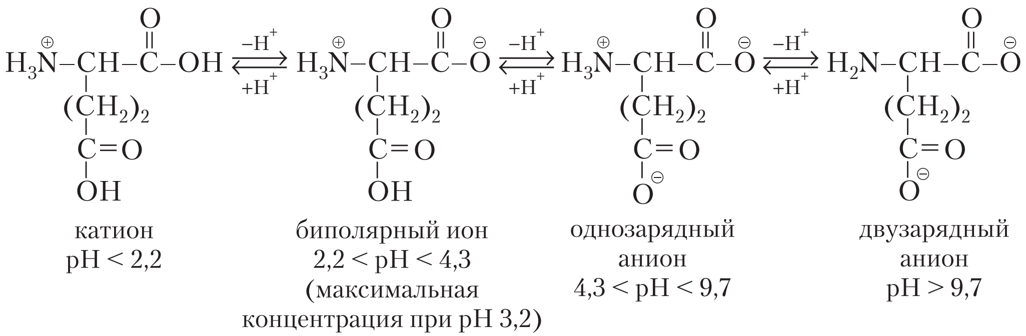
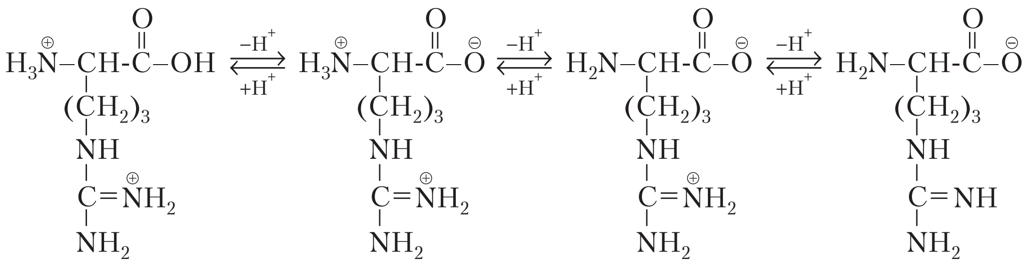


Рис. 14.6. Ионные формы глутаминовой кислоты при разных значения pH раствора

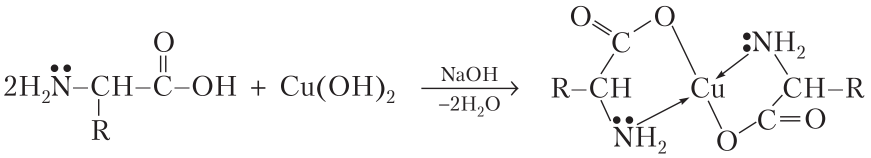


двузарядный катион pH < 2,2 | однозарядный катион 2,2 < pH < 9,0 | биполярный ион 9,0 < pH < 12,5 (максимальная концентрация при pH 10,8) | анион pH > 12,5

Рис. 14.7. Ионные формы аргинина при различных значениях pH раствора

В крови человека основные аминокислоты находятся преимущественно в виде монокатионов, так как при pH 7,3–7,5 у них ионизированы обе аминогруппы по основному типу, а карбоксильная группа — по кислотному типу.

Образование хелатов. С ионами тяжелых металлов α-аминокислоты образуют внутрикомплексные соли — хелаты:

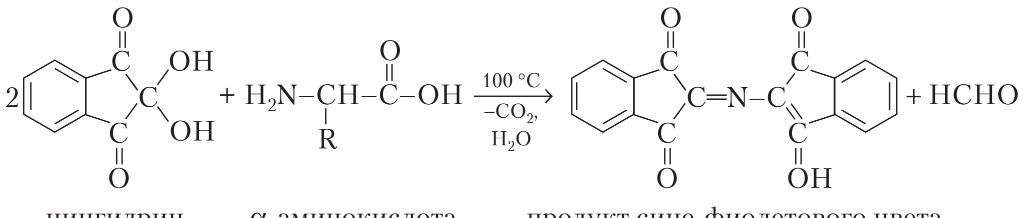


внутрикомплексная соль (раствор синего цвета)

Реакция комплексообразования может быть использована как качественная реакция для идентификации аминокислот.

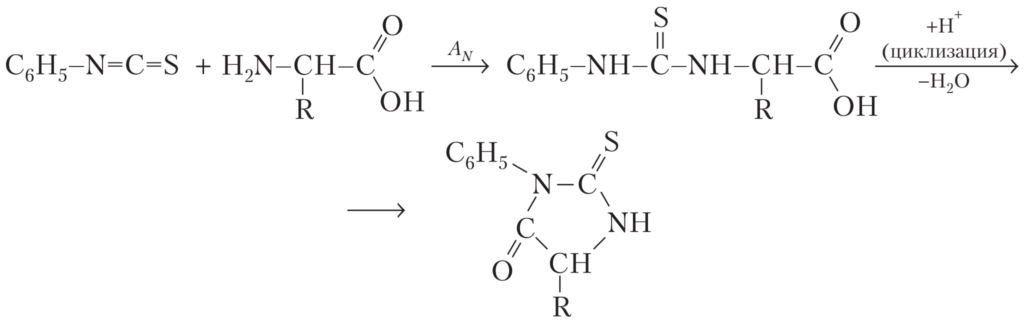
Качественные реакции аминокислот. Особенностью химии аминокислот является многочисленность качественных (цветных) реакций, которые необходимы при исследовании их физико-химическими методами (хроматография, электрофорез). Рассмотрим важнейшие реакции, используемые в качественном анализе.

Нингидриновая реакция используется для спектрофотометрического определения аминокислот в аминокислотных анализаторах



нингидрин | α-аминокислота | продукт сине-фиолетового цвета

По нуклеофильному центру аминокислот протекает также реакция A_N со специфическим реагентом фенилизотиоцианатом — реакция Эдмана:

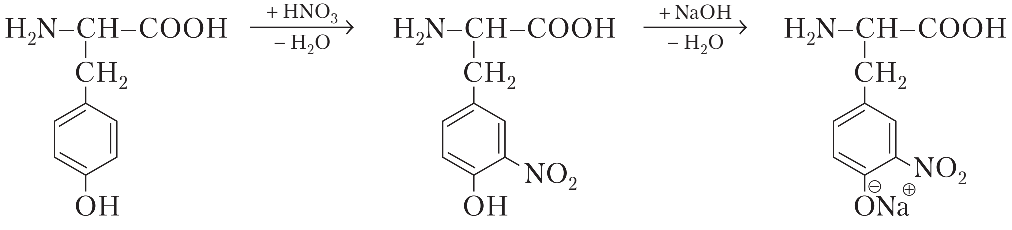


фенилтиогидантоин

Эта реакция широко используется в тонкослойной хроматографии для установления первичной структуры пептидов и белков.

Биуретовая реакция применяется для обнаружения пептидных связей в пептидах и белках. В основе ее лежит способность пептидных связей образовывать с ионами меди хелаты, окрашенные в сине-фиолетовый цвет.

Ксантопротеиновая реакция используется для обнаружения α-аминокислот, содержащих в радикале ароматический цикл, например тирозина



тирозин

продукт оранжевого цвета

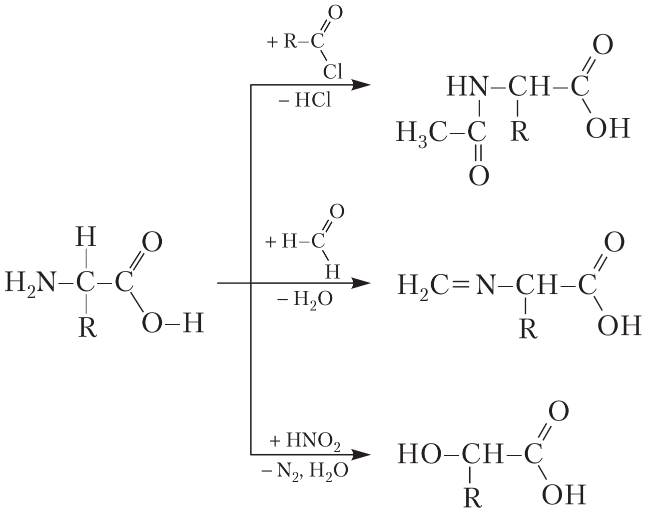
При действии концентрированной азотной кислоты на раствор белка образуется нитросоединение, окрашенное в желтый цвет. При добавлении к нему щелочи окраска становится оранжевой в связи с ионизацией фенольной гидроксильной группы.

Существует ряд качественных реакций на отдельные аминокислоты. Например, цистеин (серосодержащая аминокислота) обнаруживают по реакции с ацетатом свинца при нагревании. В щелочной среде образуется осадок сульфида свинца PbS черного цвета.

По реакционным центрам аминокислот протекают многие реакции, характерные для соответствующих монофункциональных соединений.

14.6.2. Реакции нуклеофильного центра — аминогруппы

Для аминокислот, как и для аминов, характерны реакции, в которых они выступают в качестве нуклеофилов. Следует отметить, что находящаяся рядом карбоксильная группа, проявляющая электроноакцепторные свойства, несколько снижает выраженность нуклеофильных свойств аминогруппы. Реакции аминокислот по электрофильному центру представляют важную и широко распространенную группу реакций как в органических, так и в биологических системах.



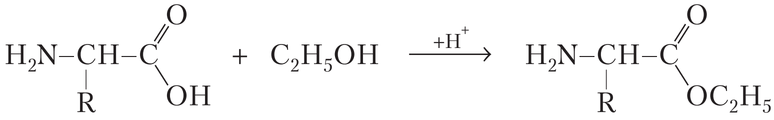
Реакция с формальдегидом. Аминогруппа аминокислоты в роли нуклеофила вступает в реакцию A_N с формальдегидом с образованием N-метиленаминокислоты. Образующееся производное проявляет кислотные свойства и может быть количественно определено методом титрования щелочью (формольное титрование).

Реакция с азотистой кислотой. При взаимодействии аминокислот с азотистой кислотой они разлагаются, подобно первичным аминам, с образованием гидроксикислоты и выделением газообразного азота.

Реакция ацилирования аминокислот. При взаимодействии аминокислот с хлорангидридами или ангидридами кислот (уксусным ангидридом) образуются N-ацильные производные. Эта реакция может быть использована для «защиты» аминогрупп при пептидном синтезе.

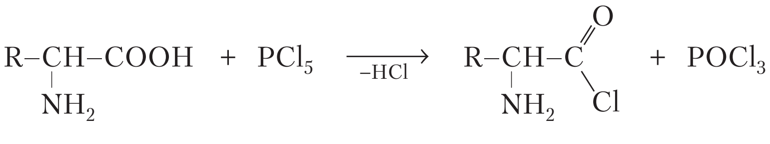
14.6.3. Реакции электрофильного центра — карбоксильной группы

Реакция этерификации. Аминокислоты образуют сложные эфиры при их взаимодействии со спиртом. В качестве кислотного катализатора используют *n*-толуолсульфокислоту



Реакция используется для «защиты» карбоксильной группы при пептидном синтезе. Эфиры аминокислот летучи, и это позволяет разделять смеси аминокислот методом газохроматографии.

Реакция с галогенидами фосфора. Реакция происходит при действии PCl_5 (PCl_3) или тионилхлоридом ($SOCl_2$) на аминокислоты и приводит к образованию галогенангидридов α-аминокислот:



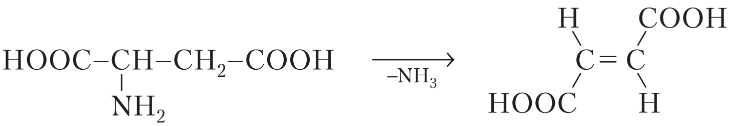
Реакция используется для активации карбоксильной группы при пептидном синтезе.

14.6.4. Химические свойства аминокислот как гетерофункциональных соединений

α-Аминокислотам присущ ряд специфических реакций, обусловленных наличием COOH- и NH_2-групп у одного и того же атома углерода. В основном, это ферментативные реакции, протекающие в живых организмах, хотя некоторые специфические реакции могут быть осуществлены и *in vitro*.

Дезаминирование. *In vivo* аминокислоты включаются в процессы дезаминирования, которое протекает неокислительным и окислительным путем.

Неокислительное дезаминирование осуществляется у бактерий и грибов. Так, под действием фермента аспартазы от молекулы аспарагиновой кислоты отщепляется молекула аммиака (аминогруппа и протон от CH-кислотного центра), что приводит к образованию непредельной кислоты



аспарагиновая кислота — фумаровая кислота

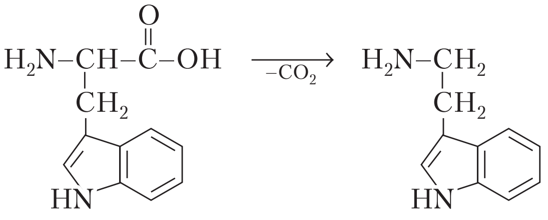
Окислительное дезаминирование может протекать в присутствии специфического кофермента НАДФ$^+$. При этом на первой стадии происходит окисление аминокислоты, на второй — гидролиз иминокислоты, что приводит к образованию α-оксокислоты

$$\underset{\text{глутаминовая кислота}}{HOOC{-}(CH_2)_2{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{C}H{-}COOH} \xrightarrow[\text{–НАДФН+H}^+]{\text{+ НАДФ}^+} \underset{\alpha\text{-иминокислота}}{HOOC{-}(CH_2)_2{-}\underset{\underset{NH}{||}}{C}{-}COOH} \xrightarrow[-NH_3]{+HOH}$$

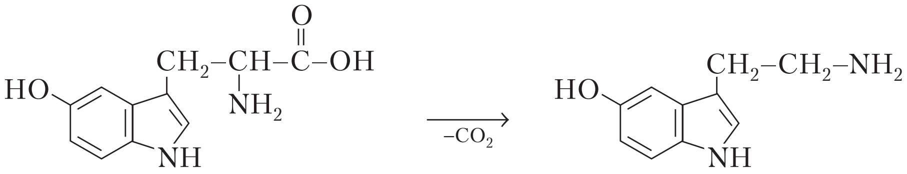
$$\longrightarrow \underset{\alpha\text{-оксоглутаровая кислота}}{HOOC{-}(CH_2)_2{-}\underset{\underset{O}{||}}{C}{-}COOH}$$

Декарбоксилирование. Процесс декарбоксилирования осуществляется под воздействием ферментов декарбоксилаз. Декарбоксилирование приводит к образованию биогенных аминов из α-аминокислот. Некоторые из биогенных аминов входят в состав других биологически важных молекул: коламин, образованный при декарбоксилировании серина, входит в состав фосфолипидов; цистеамин и β-аланин являются структурными компонентами кофермента А; образованный из треонина аминопропанол входит в состав витамина B_{12}.

При декарбоксилировании триптофана образуется триптамин, из 5-гидроксинтриптофана — серотонин, из гистидина — гистамин:



триптофан триптамин (биогенный амин)



5-гидрокситриптофан 5-гидрокситриптамин (серотонин)

Биогенные амины обладают широким спектром действия. Некоторые биогенные амины действуют как нейромедиаторы — короткоживущие вещества

локального действия. Они выделяются в синаптическую щель и передают сигнал соседним клеткам. Важным нейромедиатором является γ-аминомасляная кислота (ГАМК), образующаяся при декарбоксилировании глутаминовой кислоты:

$$\underset{\text{глутаминовая кислота}}{HOOC{-}CH_2{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH} \xrightarrow[-CO_2]{} \underset{\text{γ-аминомасляная кислота}}{HOOC{-}\overset{\alpha}{C}H_2{-}\overset{\beta}{C}H_2{-}\overset{\gamma}{\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}}}}$$

Другие нейромедиаторы образуются путем декарбоксилирования производных аминокислот; например, катехоламины — группа биогенных аминов — образуются при декарбоксилировании 3,4-дигидроксифенилаланина (ДОФА).

Биосинтез катехоламинов (рис. 14.8) начинается с гидроксилирования аминокислоты тирозина с образованием ДОФА. Декарбоксилирование ДОФА приводит к образованию медиатора дофамина — предшественника норадреналина и адреналина.

Нарушение метаболизма дофамина наблюдается при болезни Паркинсона. Дофамин, норадреналин и адреналин являются медиаторами; адреналин может выполнять функцию не только медиатора, но и гормона.

Реакции аминокислот по боковым радикалам. Некоторые остатки α-аминокислот, находясь в составе белков, могут подвергаться последующей посттрансляционной модификации. Так, остатки лизина и пролина в составе белка соеди-

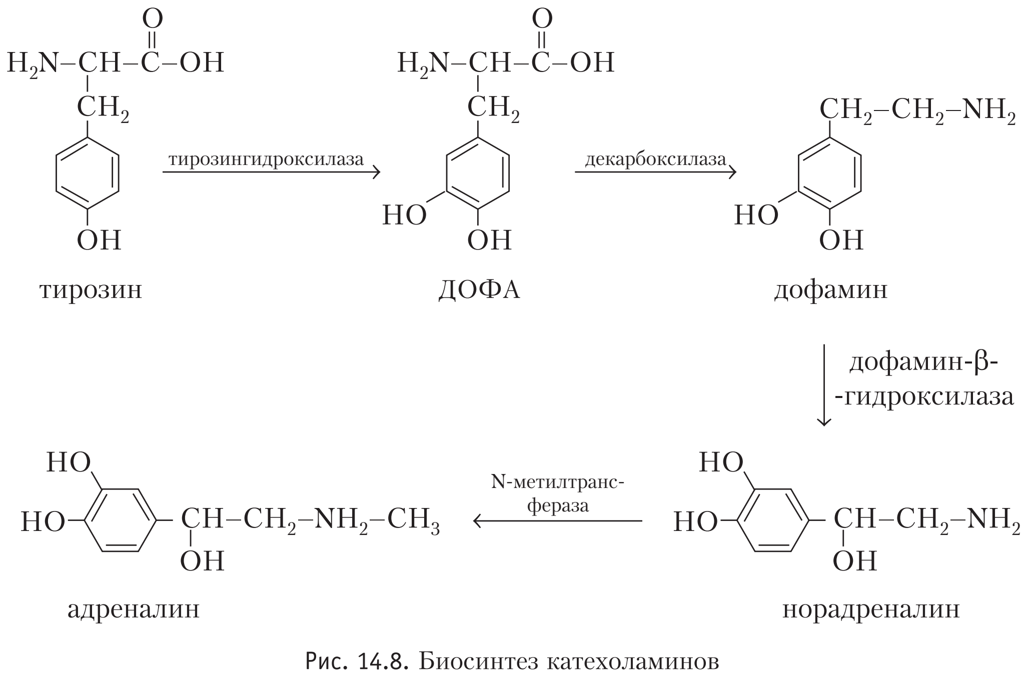
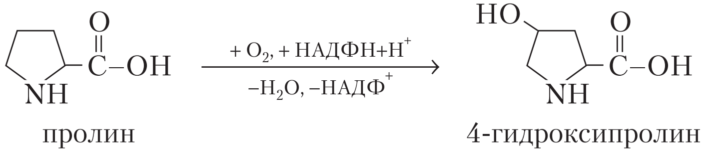
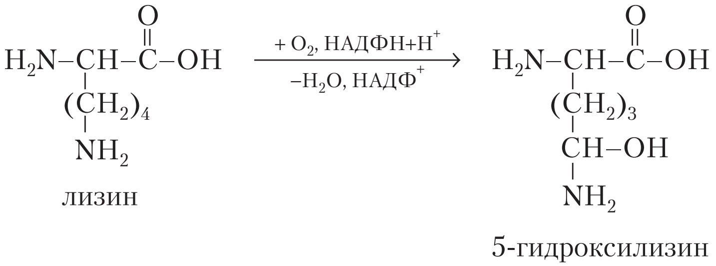


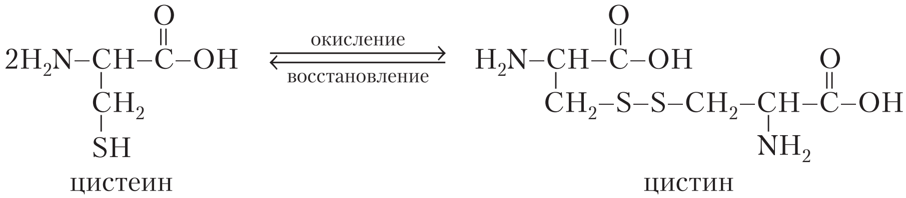
Рис. 14.8. Биосинтез катехоламинов

нительной ткани коллагена ферментативно гидроксилируются с образованием 4-гидроксипролина и 5-гидроксилизина. В реакции участвуют молекулярный кислород и восстановленный кофермент НАДФН+Н$^+$



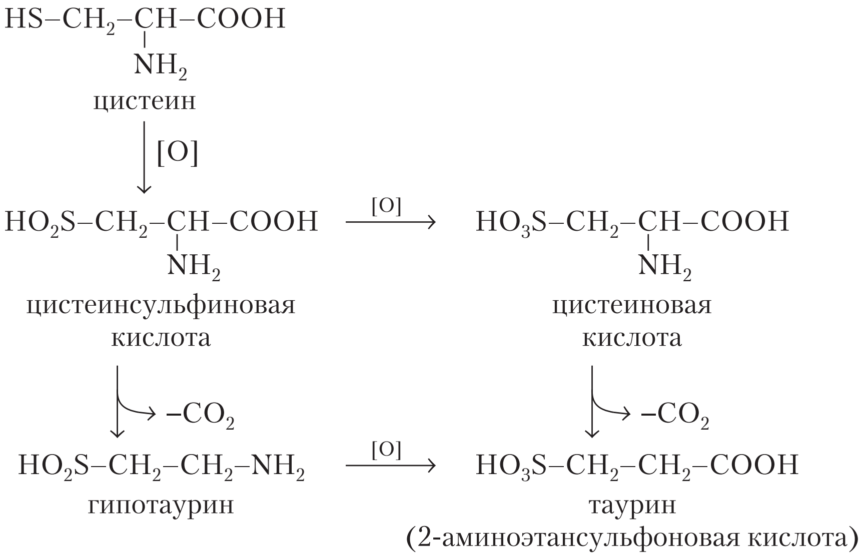


К реакциям аминокислот по боковым радикалам относится ***окисление тиольных групп***. Цистеин, как и все соединения с тиольной группой, легко подвергаются окислению с образованием дисульфидов. При действии слабых окислителей тиольная группа бокового радикала цистеина окисляется в дисульфидную связь цистина, который, в свою очередь, легко восстанавливается с образованием цистеина. Эти взаимопревращения цистеиновых и цистиновых остатков обеспечивают антиоксидантную функцию, защищая от действия окислителей и пероксидов другие более важные молекулы и структуры:



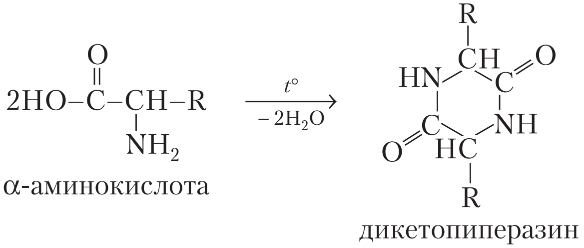
Сульфгидрильные группы в составе остатков цистеина белковой молекулы также могут модифицироваться путем окисления с образованием дисульфидных связей. Ковалентные дисульфидные связи в белковых молекулах участвуют в формировании пространственной третичной структуры.

При действии сильных окислителей происходит более глубокое окисление цистеина с образованием цистеинсульфиновой и цистеиновой кислот, при последующем декарбоксилировании которых образуется таурин



Таурин относится к непротеиногенным аминокислотам, участвует в образовании желчных кислот в печени, выполняет медиаторную и антиоксидантную функцию в мозге.

При нагревании в результате межмолекулярной реакции нуклеофильного замещения α-аминокислот происходит ***образование дикетопиперазинов*** — амидов циклического строения



ГЛАВА 15. ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Пептиды и белки представляют собой соединения, построенные из остатков α-аминокислот, соединенных ***пептидной (амидной) связью***. Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100, а белки — более 100 аминокислотных остатков и имеют среднюю молекулярную массу более 10 тыс. дальтон (1 дальтон соответствует 1 а.е.м.).

15.1. Электронное и пространственное строение пептидной связи

Пептидная связь имеет плоскостную пространственную структуру: атомы углерода, кислорода и азота находятся в состоянии sp^2-гибридизации; у атома азота на *p*-орбиталь имеется неподеленная пара электронов, которая отделена от π-связи одной σ-связью; образуется *p*-π-сопряженная система, приводящая к уменьшению длины связи C–N (0,132 нм). Наличие сопряженной системы является причиной затруднения вращения вокруг связи C–N (энергетический барьер вращения составляет ~ 63–84 кДж/моль). α-Углеродные атомы аминокислотных остатков располагаются в плоскости пептидной группы по разные стороны от связи C–N, т.е. в более выгодном *транс*-положении: боковые радикалы R аминокислотных остатков в этом случае будут наиболее удалены друг от друга в пространстве (рис. 15.1).

Полипептидная цепь имеет однотипное строение и может быть представлена в виде ряда расположенных под углом друг к другу плоскостей пептидных групп, соединенных между собой через α-углеродные атомы связями C_α–N и C_α–C=O (или –CO–). Вращение вокруг этих одинарных связей ограничено вследствие затруднений в пространственном размещении боковых радикалов аминокислотных остатков.

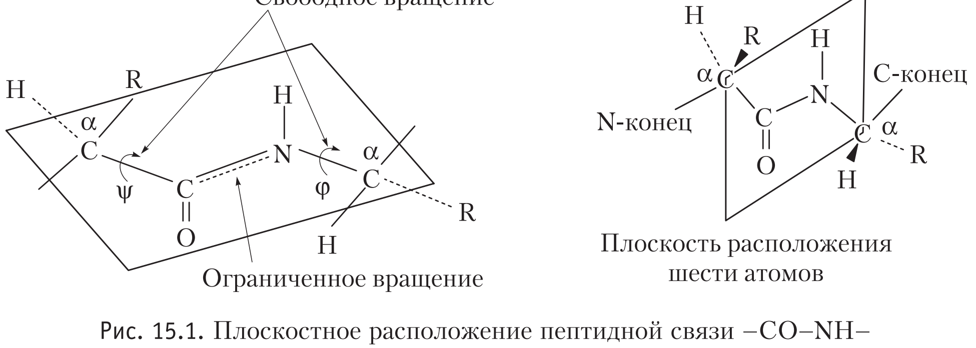


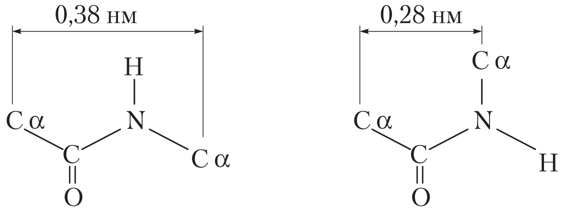
Рис. 15.1. Плоскостное расположение пептидной связи –CO–NH– и α-атомов углерода аминокислотных остатков: φ, ψ — углы поворота вокруг связей соответственно C–N и C–C

Таким образом, электронное и пространственное строение пептидной группы во многом предопределяет структуру полипептидной цепи в целом и объясняет ***свойства пептидных связей***:

1. Относительная прочность пептидных связей.

2. Компланарность. Атомы пептидной связи лежат в одной плоскости. Свободное вращение вокруг C–N-связей ограничено. Электронное строение предопределяет жесткое планарное строение пептидной связи, где четыре атома пептидной связи и два соседних атома углерода в α-положении находятся в одной плоскости. Каждый планарный пептидный фрагмент содержит две σ-связи с двумя α-углеродными атомами, позволяющие свободное вращение по осям C–C и N–C.

3. *Транс*-конфигурация заместителей по отношению к плоскости C–N-связи обладает меньшим ван-дер-ваальсовым напряжением, поэтому более термодинамически выгодная. Расстояние между соседними α-углеродными атомами в случае их *транс*-конфигурации равно 0,38 нм, а при *цис*-конфигурации — 0,28 нм (ван-дер-ваальсовый радиус углерода 0,15 нм)



транс-конфигурация *цис*-конфигурация

4. Практическое отсутствие кислотно-основных свойств: пептидная связь не обладает заметно выраженной способностью отщеплять или присоединять протон при pH от 0 до 14.

5. Формирование диполя с избыточным положительным зарядом на атоме водорода и отрицательным — на атоме кислорода; поэтому пептидная связь в одних условиях достаточно хорошо гидратируется, в других — участвует в образовании водородных связей.

15.2. Пептиды

В группе пептидов принято различать ***олигопептиды*** (ди-, три-, тетра- и т.д.), содержащие в цепи не более 10 аминокислотных остатков, и ***полипептиды***, в состав которых входит до 100 аминокислотных остатков.

По составу пептиды подразделяются:

- на простые (гомомерные) — состоят только из аминокислотных остатков;
- сложные (гетеромерные) — в структуру включены и не аминокислотные компоненты (углеводы, липиды, металлы и др.).

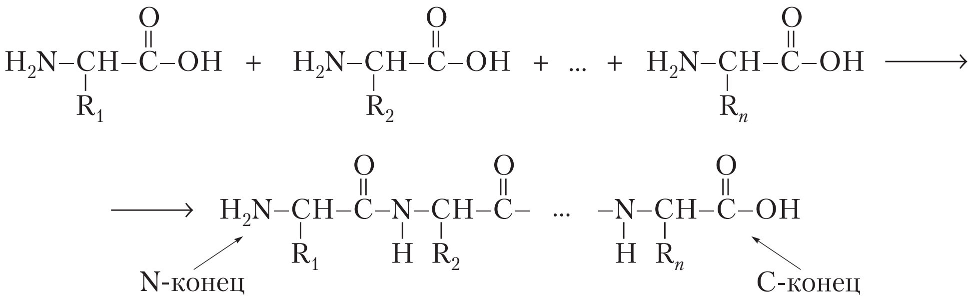
Образование пептидов в организме может происходить:

❐ путем ферментативного гидролиза белков;

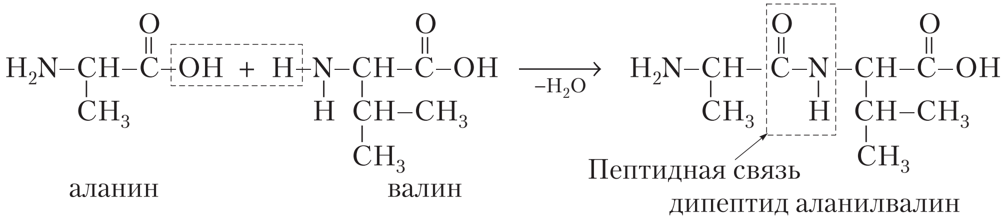
❐ путем ферментативной поликонденсации аминокислот (нематричный синтез);

❐ путем матричного ферментативного синтеза на рибосомах (генетически детерминированный процесс).

Пептидную (белковую) молекулу можно представить как продукт поликонденсации α-аминокислот, протекающей с образованием пептидной связи:



В пептидах различают N-*концевую аминокислоту*, дающую свободную аминогруппу, и соответственно — N-конец, и С-*концевую аминокислоту* — С-конец пептида. Синтез белков на рибосомах осуществляется от N-конца к С-концу:



Названия пептидов строятся путем последовательного перечисления аминокислотных остатков начиная с N-концевой аминокислоты. Так как эта аминокислота вступает в образование пептидной связи своей карбоксильной группой, то она рассматривается как ацильный радикал и, соответственно, получает окончание ***-ил***. Название с концевой аминокислоты, содержащей свободную карбоксильную группу, не изменяется. Так, дипептид аланина и валина называется аланилвалин, сокращенно Ала-Вал.

Ряд аминокислотных остатков имеют специфические названия: Glu — глутамил, Gln — глутаминил, Asp — аспартил, Asn — аспарагинил (Ala-Val или AV). Например, аминокислотная последовательность пептидного гормона ангиотензина II: аспартил-аргинил-валил-тирозил-изолейцил-гистидил-пролил-фенилаланин записывается следующим образом: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe или соответственно DRVYIHPF.

Аминокислотная последовательность, т.е. порядок чередования α-аминокислотных остатков, называется первичной структурой пептидов и белков. Она де-

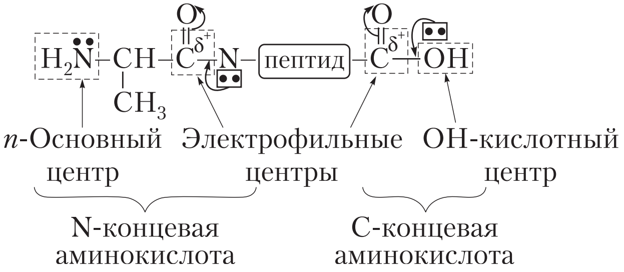
терминирована последовательностью нуклеотидов в ДНК, кодирующей данный белок и м-РНК.

Пептиды, в отличие от белков, имеют более разнородный аминокислотный состав, в частности, довольно часто содержат аминокислоты *D*-ряда.

15.3. Химические свойства пептидов и белков

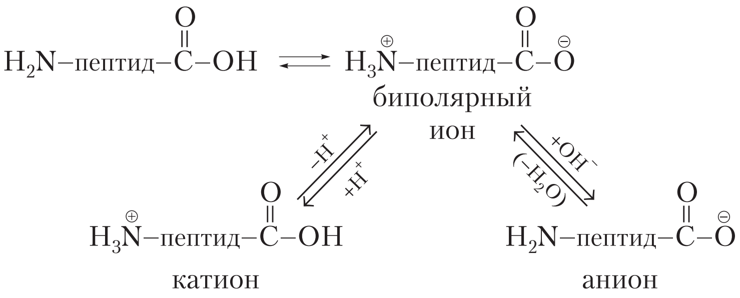
15.3.1. Реакционные центры пептидов и белков

Вследствие сопряжения атомов углерода, азота и кислорода в пептидной связи в молекулах пептидов и белков имеется только слабый электрофильный центр на атоме углерода. *n*-Основными центрами являются аминогруппы N-конца и боковых радикалов, а также пиридиновые атомы азота радикалов аминокислот. OH-кислотные центры принадлежат карбоксильным группам C-концевых аминокислот либо карбоксильным группам радикалов аминокислот



15.3.2. Кислотно-основные свойства

Наличие кислотных и основных центров в составе аминокислотных остатков пептидов определяет существование в водных растворах пептидов в зависимости от pH среды биполярных ионов, анионов и катионов.

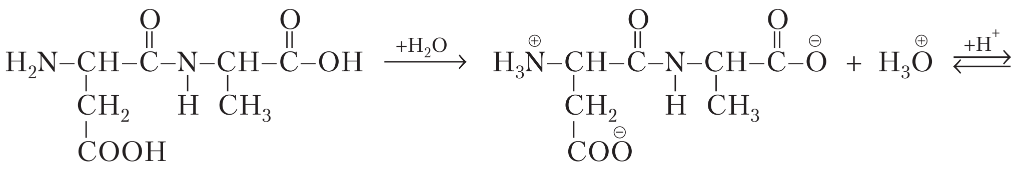


При определенном значении pH кислотная ионизация молекулы равна ее ионизации по основному типу. Суммарный заряд молекулы приближается к нулю, поэтому в электрическом поле молекула пептида не будет передвигаться

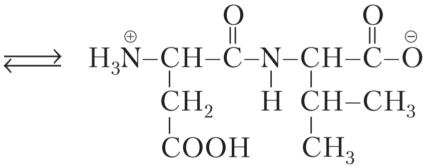
ни к аноду, ни к катоду. Такое состояние пептида в растворе называется ***изоэлектрическим***. В изоэлектрической точке (см. 14.6.1) растворы пептидов и белков наименее устойчивы и легко осаждаются.

В зависимости от аминокислотного состава пептиды и белки имеют кислый, основный и нейтральный характер.

Кислые пептиды и белки содержат главным образом остатки кислых аминокислот, имеющих в радикале кислотные центры — карбоксильные группы. В растворах таких пептидов pH < 7, их изоэлектрическая точка находится в кислой среде. Например,



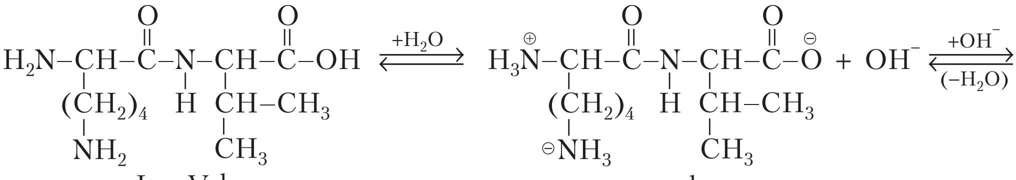
Asp-Ala анионная форма



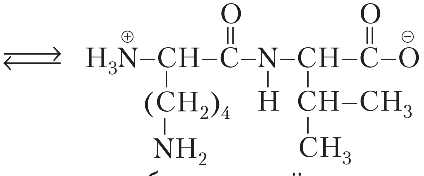
биполярный ион
pI < 7

Примеры кислых белков: яичный альбумин, пепсин, казеин (белок молока).

Оснóвные пептиды и белки характеризуются преобладанием в структуре остатков оснóвных аминокислот, имеющих в боковом радикале дополнительные основные центры (аминогруппы или пиридиновые атомы азота). В водных растворах такие пептиды существуют в виде катионов, в их растворах pH > 7; изоэлектрическая точка находится в основной среде. Например,



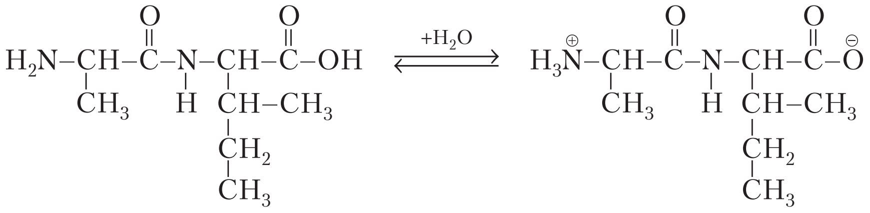
Lys-Val катионная форма



биполярный ион
pI > 7

К основным белкам относятся протеолитический фермент папаин, клупеин (белок, выделенный из молок сельди), гистоны и протамины (ядерные белки).

Нейтральные пептиды и белки содержат примерно одинаковое количество групп кислотного и основного характера. Реакция среды в их растворах близка к нейтральной, изоэлектрическая точка находится в среде, близкой к нейтральной. Например,



Ala-Ile биполярный ион

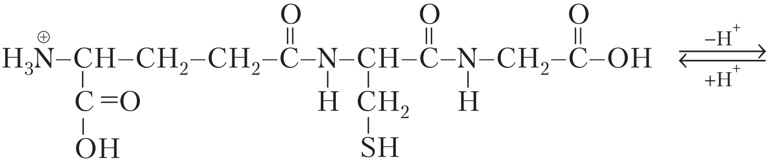
pI ~ 7

К нейтральным белкам относится белок крови — гемоглобин.

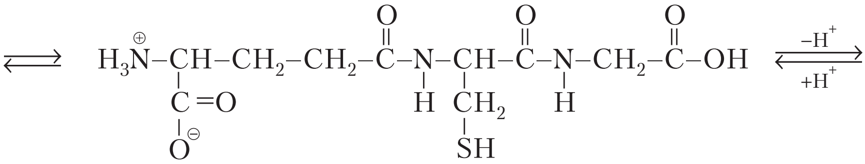
Ионные формы пептидов в растворе. Преобладающая ионная форма пептидов в растворе зависит от pH раствора и природы аминокислотных остатков в составе пептида. Рассмотрим для примера природный трипептид глутатион, который состоит из трех аминокислот: глутаминовой кислоты (относится к группе отрицательно заряженных аминокислот); цистеина и глицина из группы гидрофильных аминокислот.

В сильнокислом растворе (pH 0) глутатион находится в виде однозарядного катиона за счет ионизации по основному типу N-концевой аминогруппы. Значение pK_a карбоксильной группы катионной формы глутаминовой кислоты составляет 2,2, pK_a C-концевой карбоксильной группы глицина — 2,3. При повышении pH до 2,2 в соответствии с формулой (14.1) (уравнение Гендерсона—Гассельбаха) половина катионной формы с зарядом +1 превращается в биполярные ионы за счет отщепления протона от α-карбоксильной группы глутаминовой кислоты. При pH 2,3 половина биполярных ионов превращается в однозарядный анион за счет ионизации по кислотному типу C-концевой карбоксильной группы глицина. При повышении pH до 8,3 (pK_a SH-группы цистеина) преобладающей формой в растворе является однозарядный анион. При pH 8,3 половина однозарядных анионов превращается в двузарядные анионы за счет отщепления протона от SH-группы цистеина. Данная ионная форма преобладает в растворе до значения pH 9,7 (pK_a α-аммонийной группы глутаминовой кислоты), при pH 9,7 половина двузарядных анионов превращается в трехзарядные анионы за счет отщепления протона от α-аммонийной группы глутаминовой кислоты. При даль-

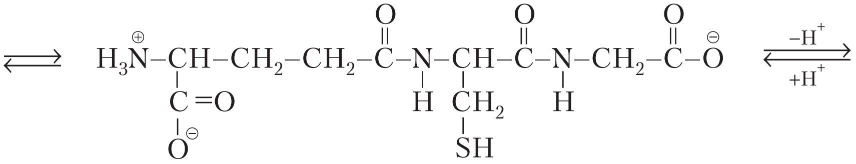
нейшем повышении pH преобладающей формой в растворе является трехзарядный анион:



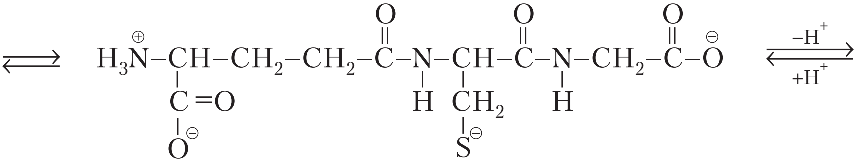
pH < 2,2



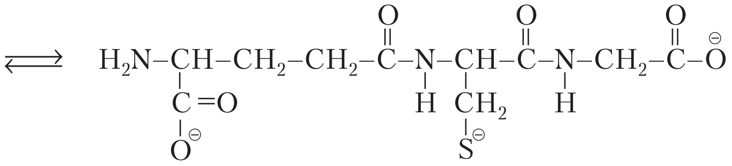
2,2 < pH < 2,3



2,3 < pH < 8,3



8,3 < pH < 9,7

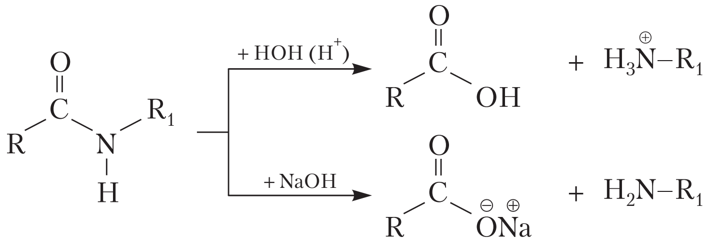


pH > 9,7

Таким образом, в крови (в норме при pH 7,3–7,5) глутатион присутствует преимущественно в виде монозарядного аниона.

15.3.3. Гидролиз пептидов и белков

Пептидная связь имеет амидную природу и способна гидролизоваться как в кислой, так и в щелочной среде по механизму S_N:



В организме гидролиз пептидов и белков осуществляется под воздействием ферментов — пептидаз (протеиназ), специфически действующих на разные участки полипептидной цепи.

Пептидазы, которые избирательно гидролизуют пептидные связи внутри белковой молекулы, — это эндопептидазы, на конце цепи — экзопептидазы. Трипсин гидролизует пептидные связи, образованные лизином (или аргинином) с другими аминокислотами, пепсин — между двумя аминокислотами с неполярными (гидрофобными) радикалами, преимущественно между фенилаланином и лизином.

Вне организма полный гидролиз пептидов и белков проводят в запаянной ампуле (в вакууме или в атмосфере азота) при нагревании до 110 °С в присутствии ~20 % HCl в течение 24 ч. В этих условиях некоторые аминокислоты, например триптофан, полностью разрушаются. Щелочной гидролиз белков практически не используется при анализе их аминокислотного состава из-за неустойчивости многих аминокислот в щелочной среде.

15.4. Искусственный синтез пептидов

Пептидный синтез — это построение линейной пептидной цепи путем соединения аминокислот с помощью химических методов. Обычно речь идет о получении пептидов, содержащих не более 40–50 аминокислотных остатков, таким способом можно осуществить также синтез небольших молекул белков.

Сложности синтеза пептидов связаны с необходимостью обеспечения строго определенной последовательности аминокислот и созданием условий, препятствующих их рацемизации.

Учитывая бифункциональность аминокислот, даже в простейшем случае сочетания двух аминокислот, например аланина и валина, возможно получение четырех разных дипептидов: Ала-Вал, Вал-Ала, Вал-Вал, Ала-Ала. Естественно, что число возможных сочетаний будет возрастать с увеличением количества

соединяемых аминокислот. Кроме того, требуются специальные методы, обеспечивающие заданную последовательность аминокислот в пептиде. В общем случае синтез любого пептида включает три основные стадии:

1) защита (блокирование) не участвующих в образовании пептидной связи функциональных групп;

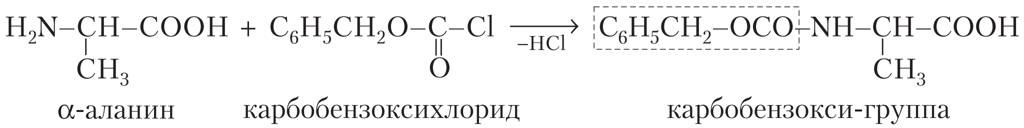
2) активирование карбоксильных групп, образующих амидную связь, и их конденсация с аминогруппой другой аминокислоты;

3) удаление защитных групп для продолжения синтеза или выделения свободного пептида.

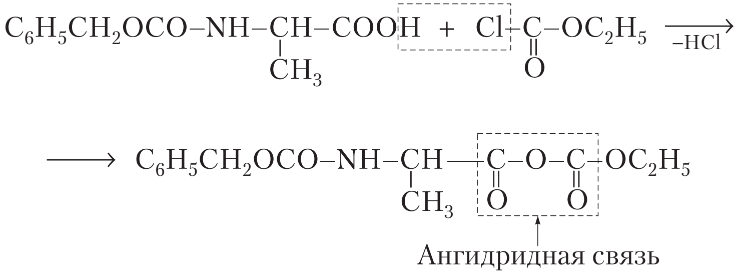
Схема синтеза дипептида. В качестве примера приведена схема синтеза аланилвалина.

1-й компонент — аланин:

❐ защита NH_2-группы — введение карбобензокси-группы

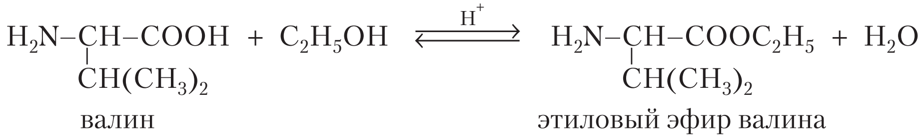


❐ активация COOH-группы

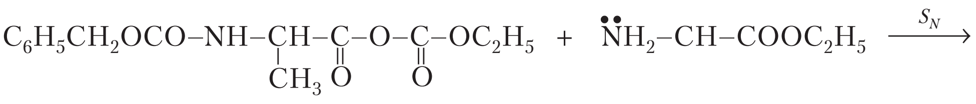


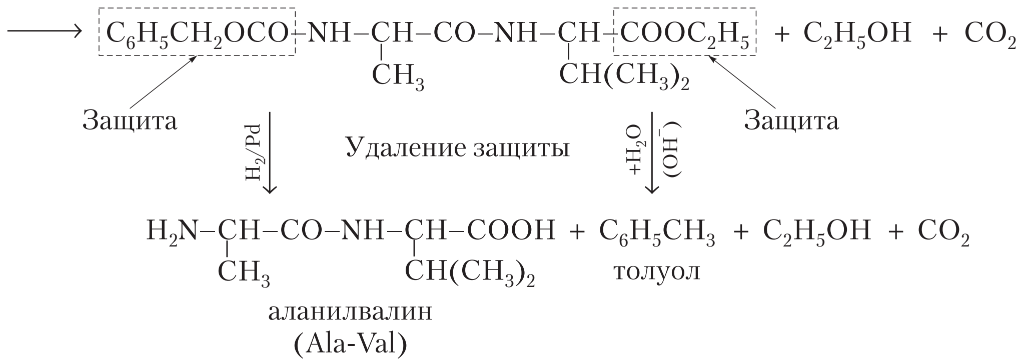
2-й компонент — валин:

❐ защита COOH-группы



❐ образование амидной связи и удаление защиты





Для целенаправленного синтеза дипептида Ala-Val необходимо «защитить» аминогруппу аланина путем ацилирования карбобензоксихлоридом и карбоксильную группу валина путем алкилирования. Карбоксильная группа аланина должна быть активирована, например, хлорангидридным методом. Введение атома электроноакцепторного галогена увеличивает реакционую способность карбоксильной группы в реакции S_N с аминогруппой. Таким путем происходит реакция конденсации между модифицированными аминокислотами с образованием пептидной связи.

Удаление защиты проводят действием реагентов, не затрагивающих синтезированой пептидой связи. N-Концевую аминокислоту освобождают восстановлением водородом в присутствии катализатора (Pt, Pd). C-Концевую аминокислоту, защищенную по карбоксильной группе реакцией этерификации, освобождают путем гидролиза. Существует принципиальная возможность удаления защиты путем гидролиза в кислой или щелочной среде, но удаление защиты проводят только в щелочной среде, так как в кислой среде возможно разрушение вновь синтезированной пептидной связи.

Твердофазный синтез (метод Меррифилда). Твердофазный синтез проводится на твердом полимерном носителе (твердая фаза), к которому молекулы первой аминокислоты прикрепляются карбоксильной группой. Дальнейшее наращивание полипептидной цепи осуществляют, освобождая от защиты аминогруппу уже пришитой аминокислоты и добавляя следующую аминокислоту с активированной карбоксильной группой и защищенной аминогруппой и т.д. После завершения синтеза полипептид снимают с носителя.

Благодаря этому способу удалось заменить сложные и трудоемкие процедуры разделения и очистки промежуточных продуктов синтеза простыми операциями фильтрования и отмывки. В результате процесс синтеза пептида сводится к стандартной последовательности периодически повторяющихся процедур, легко поддающихся автоматизации, что сокращает время синтеза пептидов. Этим методом нанопептид брадикин был синтезирован за 27 ч с выходом 85 %, т.е. синтез одной пептидной связи длился 3 ч. Синтезированы и более сложные белки (например, рибонуклеаза, состоящая из 134 аминокислотных остатков).

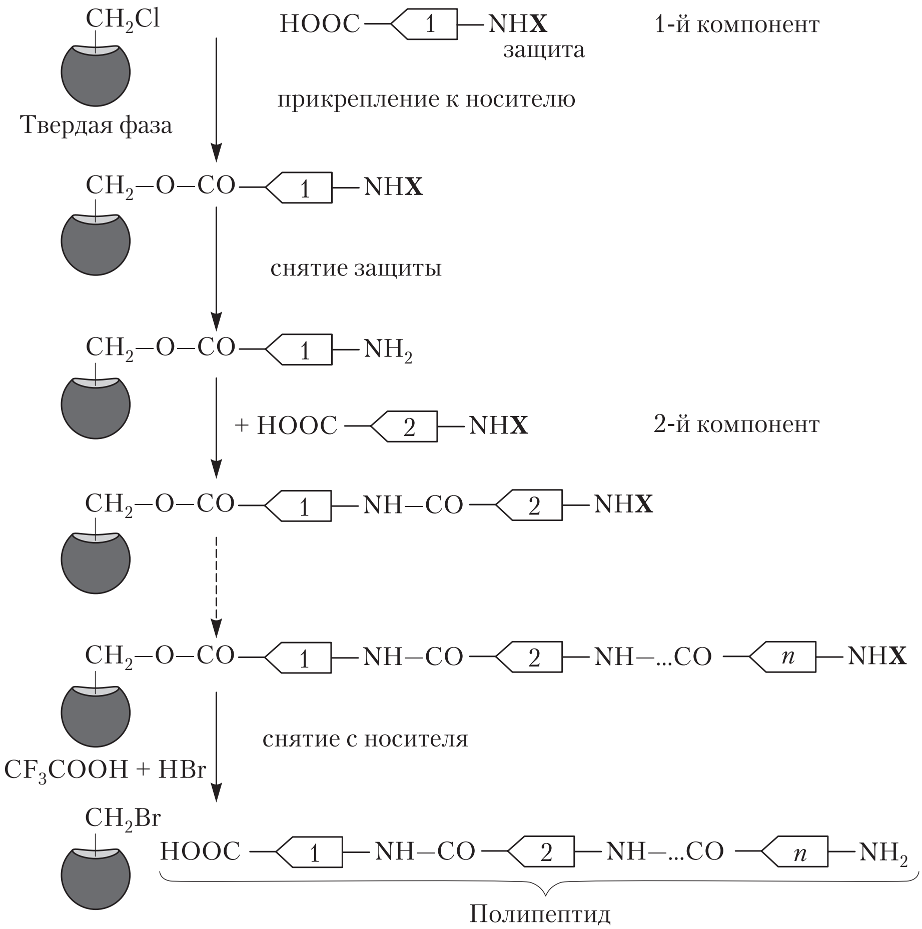


Рис. 15.2. Схема твердофазного синтеза полипептидов

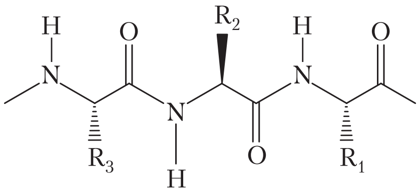
В настоящее время твердофазный синтез, или метод Меррифилда (разработан в 1962 г. Б. Меррифилдом), осуществляется с помощью приборов — синтезаторов, в которых все операции синтеза запрограммированы и автоматизированы (рис. 15.2).

Более сложные пептиды и простейшие белки получают ***блочным синтезом***, т.е. первоначально синтезируют отдельные олигопептиды с заданной аминокислотной последовательностью, а затем их соединяют друг с другом пептидной связью.

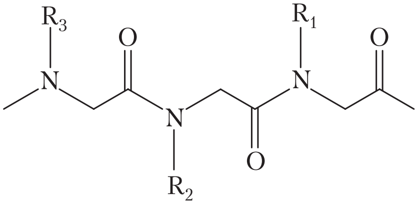
15.5. Понятие о пептоидах. Биологическая роль пептидов

Несмотря на то что многие природные пептиды являются сигнальными молекулами, гормонами, биорегуляторами и выполняют целый ряд других важных функций, они не могут широко использоваться как лекарственные средства в виде таблеток для перорального применения, так как быстро гидролизуются в желудочно-кишечном тракте, крови и тканях ферментами пептидазами.

В отличие от них синтетически получаемые ***пептоиды***, содержащие радикалы-заместители (R_1, R_2, R_3, ..., R_n) не у α-углеродного атома аминокислотного остатка, а у атома азота пептидной связи, устойчивы к действию пептидаз



пептид



пептоид

Отбор пептоидов с выраженной биологической активностью позволяет надеяться на получение современных лекарственных средств — аналогов пептидов.

В настоящее время известно несколько тысяч пептидов, подразделяемых по функциональному признаку на 18 семейств. Большинство пептидов выполняют регуляторные и транспортные функции. К регуляторным пептидам относятся гормоны (табл. 15.1) и нейромедиаторы.

Таблица 15.1

Функциональная классификация гормонов пептидной природы

Место синтеза гормона	Название гормона	Функция гормона
Гипоталамус	Либерины: кортиколиберин тиреолиберин люлиберин фоллиберин соматолиберин пролактолиберин меланолиберин	Рилизинг-факторы гипоталамуса регулируют секрецию гипофизарных гормонов
	Статины: соматостатин пролактостатин меланостатин	Ингибиторы секреции и синтеза гипофизарных гормонов
Гипофиз	Меланоцитстимулирующие гормоны	Стимулируют синтез и секрецию меланинов
	Вазопрессин Окситоцин	Стимулируют сокращение гладкой мускулатуры

Окончание табл. 15.1

Место синтеза гормона	Название гормона	Функция гормона
Щитовидная железа	Кальцитонин	Регулирует содержание кальция в крови
Поджелудочная железа	Инсулин Глюкагон	Регулируют содержание глюкозы в крови

Регуляторные пептиды являются универсальными эндогенными биорегуляторами клеточных функций в организме человека и осуществляют интеграцию деятельности нервной, эндокринной и иммунной систем. Одним из основных путей образования регуляторных пептидов служит пострибосомальный ферментативный гидролиз белков-предшественников. Нередко из одного белка-предшественника образуется целая группа пептидов. Взаимодействие регуляторных пептидов с клеткой-мишенью осуществляется по мембрано-опосредованному механизму и первым этапом этого механизма является узнавание и связывание их со специфическими рецепторами.

15.5.1. Представители биологически значимых пептидов

В обеспечении интеграции функций в многоклеточных (животных и растительных) организмах важную роль играют биорегуляторы, в частности гормоны — вещества, способные контролировать различные стороны клеточного метаболизма.

Гормоны (от греч. hormaō — возбуждаю) представляют собой вещества различной природы, которые синтезируются в специальных (эндокринных) железах, выделяются в межклеточную жидкость (кровь, лимфа) и переносятся к клеткам-мишеням. Последние имеют специфические рецепторы к определенным гормонам и могут быть удалены на значительное расстояние от места их синтеза. По химической природе гормоны можно подразделить на три группы:

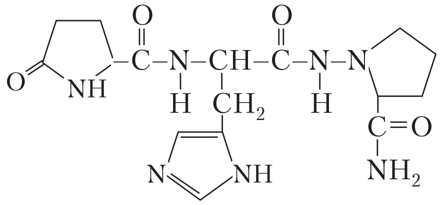
- белково-пептидные;
- гормоны, производные ароматических аминокислот;
- стероиды.

Далее более подробно рассмотрены представители группы белково-пептидных гормонов: гормон гипоталамуса, гипофиза и поджелудочной железы.

Гормоны гипоталамуса. Гипоталамус играет важнейшую роль в регуляции различных функций организма человека. В этом органе происходит взаимодействие центральной нервной и эндокринной систем. Под влиянием нервного импульса в гипоталамусе образуются пептидные факторы, или релизинг-факторы. Эти пептиды по системе капилляров попадают в гипофиз и стимулируют синтез и секрецию гормонов гипофиза. Кроме пептидов стимулирующего действия, которые называются либеринами, в гипоталамусе синтезируются так называемые статины — пептиды, ингибирующие синтез гормонов гипофиза.

Тиреолиберин — гормон гипоталамуса, который влияет на секрецию тропных гормонов аденогипофиза: тиреотропина (стимулирует синтез и выделение тироксина клетками щитовидной железы) и пролактина (стимулирует лактацию, развитие вторичных половых признаков, регулирует водный и солевой баланс).

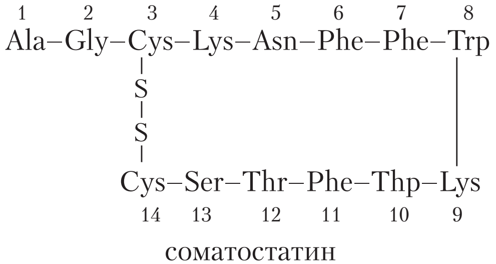
Тиреолиберин является трипептидом, состоит из трех аминокислот: пироглутаминовой кислоты, гистидина и пролина, содержащего концевую амидную группу. Состав тиреолиберина можно описать, используя однобуквенные коды — <GHP-NH_2, трехбуквенные — <Glu-His-Pro-C(O)NH_2; структурная формула



тиреолиберин

Гонадолиберин (люлиберин) также вырабатывается гипоталамусом и стимулирует секрецию аденогипофизом лютеинизирующего гормона (лютропина, который вызывает у самок разрыв фолликулов с образованием желтого тела, стимулирует у самок секрецию половых гормонов эстрона и прогестерона, у самцов — тестостерона). Гонадолиберин является декапептидом (состоит из 10 аминокислот): <Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-C(O)NH_2, кроме того, в его состав входит олигосахарид, т.е. он является гликопептидом.

Соматостатин является гипоталамическим фактором, ингибирует синтез соматотропина (гормона роста), а также тиреотропина, инсулина, глюкагона, гастрина и секретина. По химическому строению — это тетрадекапептид циклического строения



соматостатин

Циклизация осуществляется за счет образования дисульфидной связи между остатками цистеина, находящимися в положении 3 и 14 пептида.

Гормоны гипофиза. Гипофиз является придатком мозга и оказывает большое влияние на активность эндокринных желез организма человека.

Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) секретирует следующие гормоны: окситоцин, вызывающий сокращение гладкой мускулатуры и секрецию молока;

вазопрессин, оказывающий прессорное и антидиуретическое действие; промежуточная доля выделяет два полипептида, обладающих меланоцитстимулирующей активностью, — α- и β-меланоцитстимулирующие гормоны.

Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) секретирует тиреотропный, адренокортикотропный и гонадотропные гормоны, соматотропин и липотропины (те из них, которые относятся к белкам, здесь не рассматриваются).

Окситоцин содержится преимущественно в женском организме. Он вызывает сильное сокращение матки, сокращение мышц кишечника, желчного пузыря, мочеточника и мочевого пузыря, а также выделение молока, так как высвобождается в ответ на раздражение грудного соска при кормлении ребенка.

Окситоцин является нонапептидом, содержащим дисульфидную связь между первым и шестым аминокислотным остатком, на С-конце окситоцина содержится амидная группа

1 2 3 4 5 6 7 8 9
Cys–Tyr–Ile–Gln–Asn–Cys–Pro–Leu–Gly–C(O)NH_2
(S — S между Cys1 и Cys6)

окситоцин

Окситоцин — первый пептид, полученный синтетически в 1953 г. Дю Виньо. Этот факт и дату считают датой рождения биоорганической химии.

Вазопрессин по химической структуре близок к окситоцину, от которого отличается только наличием фенилаланина в положении 3 и аргинина в положении 8 полипептидной цепочки:

1 2 3 4 5 6 7 8 9
Cys–Tyr–Phe–Gln–Asn–Cys–Pro–Arg–Gly–C(O)NH_2
(S — S между Cys1 и Cys6)

вазопрессин

Однако небольшое различие в строении приводит к значительным различиям физиологической активности.

Вазопрессин повышает кровяное давление за счет сужения периферических артериол и капилляров, под его влиянием происходит также сужение коронарных и легочных сосудов. В то же время обнаружено, что он вызывает расширение мозговых и почечных сосудов, обусловленное повышением общего кровяного давления. Вазопрессин ускоряет реабсорбцию воды из начальной части дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек почки. Объем мочи уменьшается, однако концентрация ионов натрия, хлора, фосфат-ионов и общего азота в моче увеличивается, поэтому в единицу времени может экскретироваться больше ионов. Секреция вазопрессина увеличивается при повышении осмотического давления плазмы крови, например, при обезвоживании или повышенном потреблении соли.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) гипофиза стимулирует синтез и секрецию гормонов коры надпочечников — кортикостероидов. АКТГ проявляет

также липотропную активность, стимулирует синтез высших жирных кислот в жировых клетках, снижает уровень глюкозы в крови, влияет на белковый обмен и поведение животных. По химическому строению является полипептидом, состоит из остатков 39 аминокислот.

***Липотропные гормоны* (*липотропины*)** — α- и β-липотропин были выделены из экстрактов гипофиза. Липотропины стимулируют освобождение жирных кислот из жировой ткани.

Особый интерес представляет β-липотропин человека, который состоит из остатков 91 аминокислоты, в его составе есть последовательности остатков аминокислот 41–58, соответствующие меланоцитстимулирующему гормону; последовательность остатков 47–53, которая соответствует остаткам аминокислот 4–10 адренокортикотропного гормона. Кроме того, в структуре β-липотропина обнаружено четыре последовательности, гомологичные опиоидным гормонам: 61–65 соответствует Met-энкефалину; 61–76 — α-эндорфину; 61–91 — β-эндорфину; 61–77 — γ-эндорфину.

Энкефалины — группа пептидов, регулирующих передачу импульсов в нервных клетках, была обнаружена в тканях мозга в 1975 г. Эти пептиды, содержащиеся в организме человека в очень малых количествах, были названы ***опиоидными пептидами***, так как механизм их действия сходен с механизмом действия морфина и других опиоидов.

Первыми были открыты два пентапептида, которые отличались одним аминокислотным остатком на С-конце: Met-энкефалин и Leu-энкефалин:

Tyr–Gly–Gly–Phe–[Met]	Tyr–Gly–Gly–Phe–[Leu]
Met-энкефалин	Leu-энкефалин

Одна из функций опиоидных пептидов — обезболивающее действие. Обнаружено, что, несмотря на незначительное различие состава (только в одном аминокислотном остатке), Met-энкефалин оказывает в 20 раз более сильный обезболивающий эффект, чем Leu-энкефалин.

Эндорфины (эндогенные морфины) — родовое название группы опиоидных пептидов, первыми из которых были описаны энкефалины.

α-Эндорфин состоит из остатков 16 аминокислот, β-эндорфин — 31, γ-эндорфин — 17, δ-эндорфин — 19. Эндорфины проявляют выраженную опиоидную активность и при изучении оказались в 12–100 раз активнее, чем энкефалины.

Эндорфины, подобно морфину, способны вызывать привыкание, физическую зависимость, угнетение дыхания и сердечной деятельности. В настоящее время синтезированы сотни аналогов опиоидных пептидов, которые нашли практическое применение.

Вещество Р содержится в гипоталамусе, субстанции nigra и других отделах мозга, в спинном мозге. Вещество Р выполняет нейромедиаторные и нейромодуляторные функции, регулирует сокращение гладкой мускулатуры, расширение сосудов и слюноотделение, болевые ощущения, влияет на эмоции и поведение, подавляет агрессию.

По химическому строению является ундекапептидом, т.е. состоит из остатков 11 аминокислот, С-концевой остаток метионина присутствует в виде амида: Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-C(O)NH_2.

Пептид* δ*-сна выделен в 1977 г. из венозной крови кроликов, после электрочастотной стимуляции сна. По химическому строению является нонапептидом (состоит из остатков 9 аминокислот):

Trp–Ala–Cly–Gly–Asp–Ala–Ser–Gly–Glu

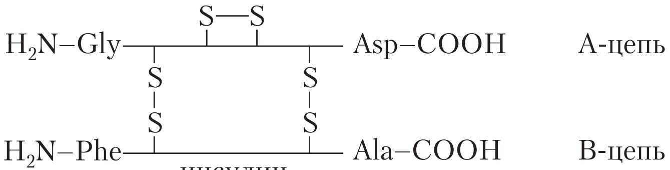
пептид δ-сна

Пептид δ-сна оказывает снотворное действие (при введении его животным), нормализует сон и улучшает его характеристики, повышает устойчивость к стрессу.

Гормоны поджелудочной железы. Гормоны поджелудочной железы продуцируются в клетках, сконцентрированных в виде островков, которые были открыты в 1869 г. П. Лангергансом.

Инсулин — один из гормонов, вырабатываемых β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, ответственный за контроль метаболизма углеводов, жиров и белков. При нарушении его синтеза и секреции у человека развивается сахарный диабет.

Химическая структура инсулина состоит из двух полипептидных цепей А и Б, соединенных двумя дисульфидными мостиками (цепь А содержит 21, цепь Б — 30 аминокислотных остатков):



инсулин

Инсулин явился одним из синтетически полученных полипептидов (Ф. Сенджер, 1958 г.). Иногда его называют белком, поскольку он синтезируется в виде предшественника, содержащего 109 аминокислотных остатков (23 аминокислоты содержат сигнальный пептид, 35 — вставочный), и может существовать в виде димера и гексамера.

Гексамер инсулина состоит из 6 молекул, образующих надмолекулярный комплекс с участием ионов цинка (рис. 15.3).

Близки по структуре (аминокислотной последовательности) к человеческому инсулин свиней, лошадей, крупного рогатого скота, кроликов.

Инсулин применяют для лечения сахарного диабета. В настоящее время в Республике Беларусь используется генно-инженерный и модифицированные генно-инженерные инсулины.

Глутатион. Представителем других биологически значимых пептидов является глутатион (γ-глутамилцистеинилглицин). Особенностью его строения

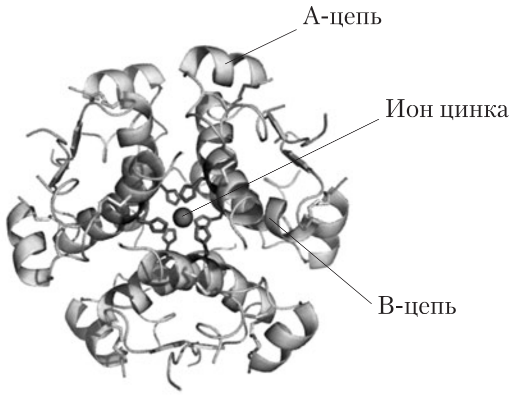
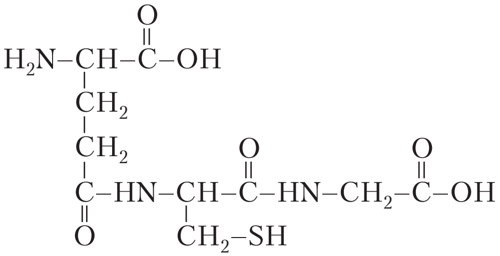


Рис. 15.3. Пространственная структура гексамера инсулина (вид сверху)

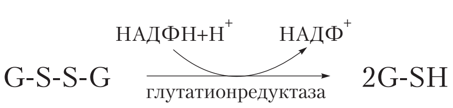
является то, что в образовании первой пептидной связи принимает участие γ-карбоксильная (а не α-карбоксильная) группа глутаминовой кислоты, что делает глутатион более устойчивым к действию пептидаз. Структурная формула глутатиона



Глутатион присутствует в тканях всех животных и растительных организмов, в бактериях. Он может находиться как в восстановленной (G-SH), так и в окисленной форме (G-S-S-G) , создавая окислительно-восстановительную систему. В качестве кофермента (глутатионпероксидаза) глутатион участвует в окислительно-восстановительных реакциях, связанных с разрушением пероксида водорода и других органических пероксидов.

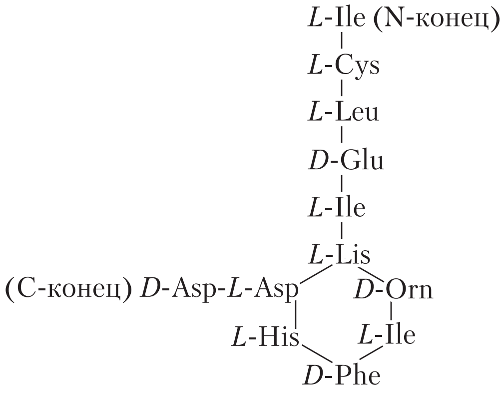
Восстановленный глутатион защищает SH-группы белков от окисления, поскольку легче окисляются SH-группы не белков, а глутатиона. При этом восстановленный глутатион превращается в окисленный, т.е. выступает в организме как антиоксидант.

Окисленный глутатион восстанавливается в клетках ферментом глутатионредуктазой с участием НАДФН+H^+:

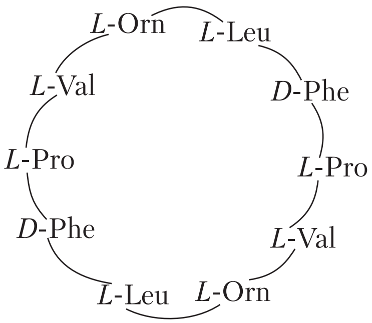


Пептидные антибиотики. Многие антибиотики имеют полностью пептидную природу либо в молекулу антибиотика входит пептидный фрагмент.

Бацитрацин А содержит гексоциклический фрагмент, состоит из 12 аминокислотных остатков *D*- и *L*-ряда. ***Грамицидин S*** представляет циклический декапептид, в состав которого наряду с остатками шести протеиногенных аминокислот входят два остатка *D*-фенилаланина и два — *L*-орнитина



бацитрацин А



грамицидин S

Антибиотики используют в качестве химиотерапевтических препаратов для борьбы с болезнями, хотя их природная биологическая роль — это средство самозащиты микроорганизмов.

Представителем синтетических пептидов явяется ***аспартам*** — дипептид, включающий остатки *L*-аспарагиновой кислоты и метилового эфира *L*-фенилаланина:

$$\begin{array}{l} HOOC{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}{-}CO{-}NH{-}\underset{\displaystyle CH_2{-}C_6H_5}{\underset{|}{CH}}{-}COOCH_3 \end{array}$$

Используется в качестве подсластителя — низкокалорийной пищевой добавки, почти в 200 раз слаще сахарозы.

15.6. Белки

Белки — высокомолекулярные органические соединения, молекулы которых построены из остатков α-*L*-аминокислот. Они являются основой структуры и функции живых организмов. В природе существует примерно 10^{10}–10^{12} различных белков. Каждый организм характеризуется уникальным набором белков. В организме человека насчитывается около 5 млн разнообразных белков.

Белки — один из важнейших компонентов клетки (в клетке содержится около 3 тыс. белков). На их долю приходится не менее 50 % от сухой массы клетки. Это связано с многообразием функций, которые белки выполняют в клетке и организме: белки вместе с нуклеиновыми кислотами являются теми макромолекулами, которые определяют и реализуют всю координированную во времени и пространстве программу развития жизнедеятельности живой клетки.

Подавляющее большинство процессов в клетке осуществляется с участием белков-ферментов, каждый из которых подвергает превращению строго определенный субстрат или даже его стереоизомер. Кроме того, белки выполняют структурную, рецепторную, транспортную, защитную, регуляторную и другие важные функции.

Белки — важнейшая составная часть пищи человека и корма животных. Суточная потребность человека в белках составляет в среднем 70–80 г. Главным источником пищевых белков являются мясо, молоко, пшеница, рожь, кукуруза, рис, соя, горох, фасоль, овощи и фрукты. Значительное количество белка содержат рыба и другие морепродукты.

Высокая специфичность белков и многообразие их функций обусловлены тем, что они построены из 20 различных аминокислот (19 из них — *L*-стереоизомеры). Белки характеризуются высоким уровнем организации — имеют вторичную, третичную, а ряд белков и четвертичную структуру. Они термодинамически устойчивые вещества и обладают конформационной подвижностью.

Свойства отдельного белка однозначно определяются его аминокислотной последовательностью. Каждый белок уникален, но не в смысле его неповторимости, а, скорее, в смысле оптимальной приспособленности для выполнения определенной функции.

Функция любого белка всегда индивидуальна, однако могут быть выделены и охарактеризованы некоторые общие принципы организации и молекулярных механизмов действия белков. В них заложены такие этапы функцинирования белков, как узнавание определенного субстрата или партнера, формирование единой структуры комплексов (фермент — субстрат, антиген — антитело и т.д.), организация микроокружения, значительно влияющего на природу протекающих химических превращений, передачу эффектов как внутри молекулы, так и в надмолекулярных комплексах и т.д.

15.6.1. Строение и функции белков

К белкам относят полипептиды, способные самопроизвольно формировать и удерживать определенную пространственную структуру. Нет четкой границы, которая однозначно отделяла бы белки от пептидов. И все же стабилизация пространственной структуры требует хорошо развитой системы нековалентных взаимодействий, которая начинает формироваться лишь в полипептидной цепи некоторой определенной длины.

В настоящее время принято условно считать, что полипептид, содержащий в своей структуре более 100 аминокислотных остатков и молекулярную массу более 10 тыс., является уже простейшим белком.

Однако следует подчеркнуть, что переход от пептида к пространственно организованной, компактной белковой глобуле определяется не механическим удлинением полипептидной цепи, а специфической последовательностью аминокислотных остатков. Вероятно, способность к самоорганизации свойственна ограниченному кругу аминокислотных последовательностей, отобранных в ходе эволюции, что и соответствует природным белкам.

Столь большое значение, которое придается самоорганизации пространственной структуры как отличительному признаку белка, объясняется тем, что именно она служит основой всех свойств белка, прежде всего его биологической функции.

15.6.2. Кислотно-осно́вные свойства белков

Молекулы белков содержат в своей структуре ионогенные, способные к диссоциации, группы. Это могут быть остатки аспарагиновой и глутаминовой кислот, аргинина, лизина, гистидина, а также свободные NH_2- и COOH-группы на концах каждой полипептидной цепи белка. При изменении pH степень диссоциации ионогенных групп меняется, что приводит к изменению заряда молекулы белка в целом.

Кислотно-основные свойства радикала аминокислотного остатка, находящегося в составе белка, модифицируются: значение pK_a обычно изменяется на 0,5–1,0 единицы, причем чаще всего в сторону значения 7,0 (при $pK_a > 7{,}0$ снижается, а при $pK_a < 7{,}0$ повышается). Значение pK_a зависит от непосредственного аминокислотного окружения.

От заряда белковых молекул зависят их свойства: растворимость (она обычно минимальна в изоэлектрическом состоянии); электрофоретическая подвижность; структура и биологическая активность (например, активность фермента) и др. Так, белки, содержащие остатки кислых аминокислот, часто являются хорошими хелаторами катионов двухвалентных металлов (например, кальмодулин — белок, связывающий Ca^{2+}-катионы), в то время как белки, содержащие остатки основных аминокислот, образуют комплексы с отрицательно заряженными полимерами (например, гистоны образуют комплексы с нуклеиновыми кислотами).

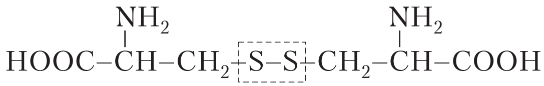
Методы разделения белков (различные виды электрофореза, ионообменная хроматография и др.) основаны на различии в их кислотно-основных свойствах.

15.6.3. Типы связей и взаимодействий, формирующих и стабилизирующих структуру белков

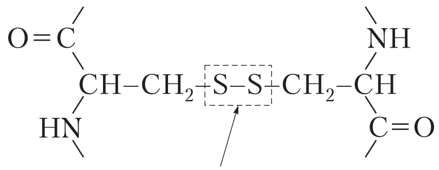
Ковалентные связи. Структуру белков стабилизируют ковалентные связи двух типов — пептидные и дисульфидные связи.

Пептидные* (*амидные*) *связи формируют остов полипептидной цепи — ее первичную структуру. Энергия пептидной связи равна 350–400 кДж/моль (см. п. 15.1).

Дисульфидные связи образуются между цистеиновыми остатками одной и той же белковой цепи и участвуют, как правило, в формировании третичной структуры белка. Энергия дисульфидной связи составляет около 293 кДж/моль.



цистин



Дисульфидная связь между белковыми цепями

Не все белки содержат дисульфидные связи.

Нековалентные связи. Нековалентные связи очень слабые, но из-за наличия большого числа отдельных слабых взаимодействий они определяют пространственную форму и стабильность белковой молекулы (рис. 15.4).

Водородные связи, как правило, образуются между подвижным атомом водорода кислотного центра, несущим частичный положительный заряд (например, групп –OH, –NH, –SH), и парой электронов гетероатома осно́вного центра, чаще всего атома кислорода или азота. Водородная связь имеет донорно-акцепторную природу (см. 2.2.4).

Наибольшее значение в формировании и стабилизации вторичной пространственной структуры белков имеют водородные связи между CO- и NH-группами спирализованной или складчатой полипептидной цепи. В неполярном окружении энергия водородной связи CO•••HN составляет около 16,7 кДж/моль, а повышение полярности среды снижает энергию водородной связи (в воде до 5–6 кДж/моль). Возможно образование водородных связей с участием функциональных групп боковых радикалов аминокислотных остатков, например OH-группы серина, треонина или тирозина, SH-группы цистеина, NH_2-группы лизина и аргинина, COOH-группы аспарагиновой или глутаминовой кислот. Эти водородные связи участвуют в формировании и стабилизации третичной структуры белковой молекулы.

Гидрофобные взаимодействия — это взаимодействия, имеющие энтропийную природу. Их возникновение связано с тем, что неполярные (гидрофобные) заместители $–CH_3$, $–CH–(CH_3)_2$, $–C_6H_5$ стремятся внутрь белковой молекулы, чтобы ограничить контакты с водой. При этом образуются гидрофобные кластеры, обладающие минимумом энергии, которые и формируют ядро (кор) третичной структуры белка. Энергия такого взаимодействия составляет около 6,5 кДж/моль.

Электростатическое взаимодействие (солевые связи) — это взаимодействие между ионизированными и имеющими противоположные заряды полярными радикалами аминокислотных остатков. Энергия этого взаимодействия в гидрофобном окружении может достигать 35–40 кДж/моль. Во многом подобны электростатическим взаимодействиям ион-дипольные и диполь-дипольные взаимодействия.

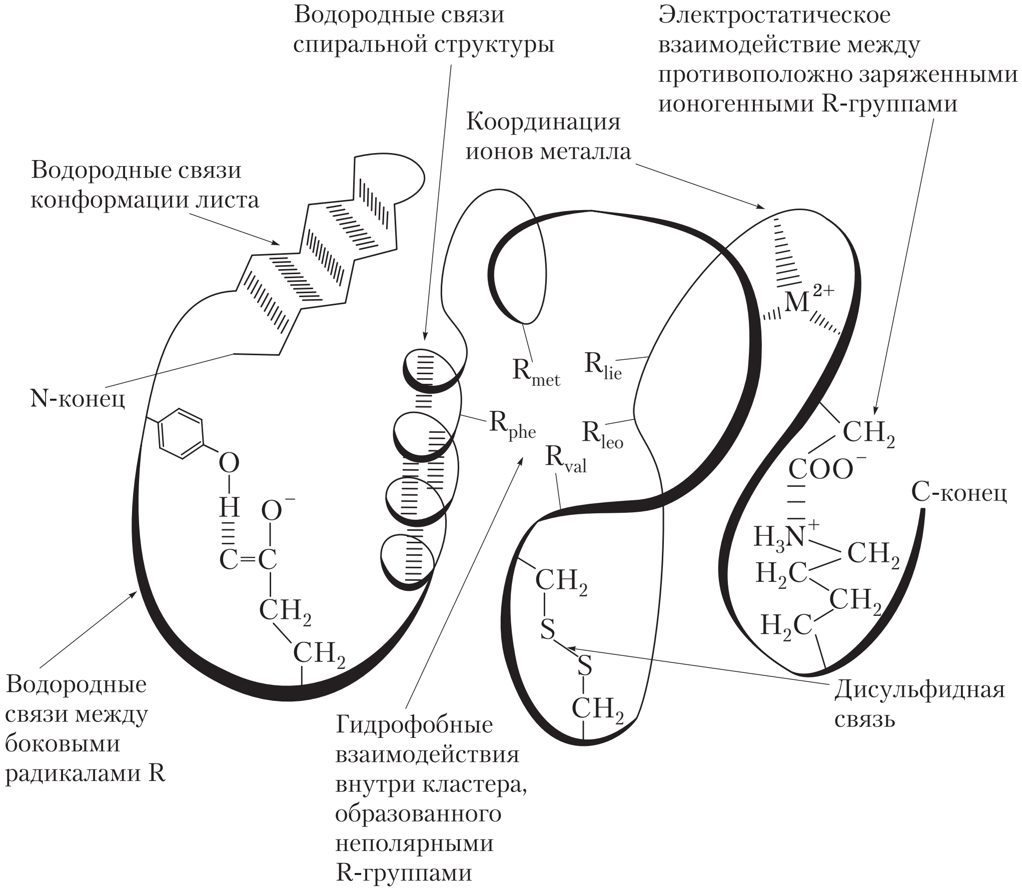


Рис. 15.4. Схема связей и взаимодействий, участвующих в формировании пространственной структуры белков

15.6.4. Уровни организации белков

В середине XX в. датский биохимик К. Линдерштрем-Ланг предложил рассматривать четыре уровня организации белковой молекулы: первичную, вторичную, третичную и четвертичную структуры.

Первичная структура. Первичная структура белка определяется как линейная последовательность аминокислотных остатков, связанных пептидными связями. Она детерминирована последовательностью нуклеотидов в ДНК, кодирующей данный белок, и м-РНК.

Первичная структура определяет однозначно и более высокие уровни организации молекул белка, которые формируются *in vitro* самопроизвольно.

Участки полипептидной цепи белка, где есть пептидные связи, имеют практически плоскостную структуру (см. п. 15.1). Пептидная связь в белках обычно

имеет транс-конфигурацию: водород иминогруппы и кислород карбонильной группы располагаются по разные стороны от плоскости пептидной связи.

Аминокислотный остаток любой из 20 биогенных аминокислот удлиняет полипептидную цепь на одинаковый фрагмент, включающий иминогруппу (NH), α-углеродный атом и атом углерода карбоксильной группы (C=O). Пептидные связи являются «жесткими», но участки полипептидной цепи между N^{σ}–C^{α} и C^{α}–C^{1}, где есть σ-связи, конформационно подвижны.

В результате стремления боковых радикалов аминокислотных остатков выйти из заслоненного положения формируется, как правило, правозакрученная спиралевидная конформация полипептидной цепи.

Согласно принятой номенклатуре, повороты по σ-связям измеряются двугранными углами φ (для связи N–C^{α}) и ψ (C^{α}–C^{1}; см. рис. 15.1). Теоретически эти углы могут быть как положительными (от 0° до +180° при вращении по часовой стрелке), так и отрицательными (от 0° до −180° при вращение против часовой стрелки).

Однако из-за взаимодействия между боковыми заместителями в полипептидной цепи (торсионное напряжение, ван-дер-ваальсово и др.) углы φ и ψ не могут принимать любые значения — разрешенными для них оказываются лишь некоторые дискретные значения. Причем значения углов φ и ψ взаимосвязаны: изменение одного из них влечет изменение другого. Например, если значение угла ψ находится в интервале 60–120°, то для угла φ энергетически выгодным оказывается значение, не превышающее 60°.

Вторичная структура. Вторичная структура белка — локальная конформация определенного участка полипептидной цепи, возникающая в результате вращения по σ-связям α-углеродных атомов полипептидной цепи и приводящая к высокой упорядоченности и стабилизации. Наиболее изученными вторичными структурами полипептидной цепи являются α-спираль, β-структура и β-поворот, но возможны и иные вторичные структуры.

Вторичная структура формируется в соответствии с программой, заложенной в первичной структуре белка. Спиральные и складчатые формы представлены упорядоченным расположением полипептидной цепи.

Структуры α-спираль и β-складчатый лист были предложены в 1951 г. Л. Полингом и Р. Кори. Структура α-спирали была предсказана ими же за шесть лет до экспериментального подтверждения ее существования методом рентгеноструктурного анализа кристаллов белка миоглобина.

α-***Спираль*** представляет собой правозакрученную регулярную спиральную структуру (рис. 15.5, *а*). Правый ход спирали связан с тем, что в ее образовании принимают участие остатки *L*-аминокислот. В правой спирали радикалы аминокислотных остатков располагаются по спирали и направлены снаружи от основной цепи, сводя к минимуму затруднения их стерического расположения.

α-Спиральная структура отвечает минимуму свободной энергии, обеспечивает наименьшее напряжение связей, минимальные размеры незанятого пространства вблизи оси, минимальные размеры витка спирали и является наиболее устойчивой конформацией полипептидной цепи.

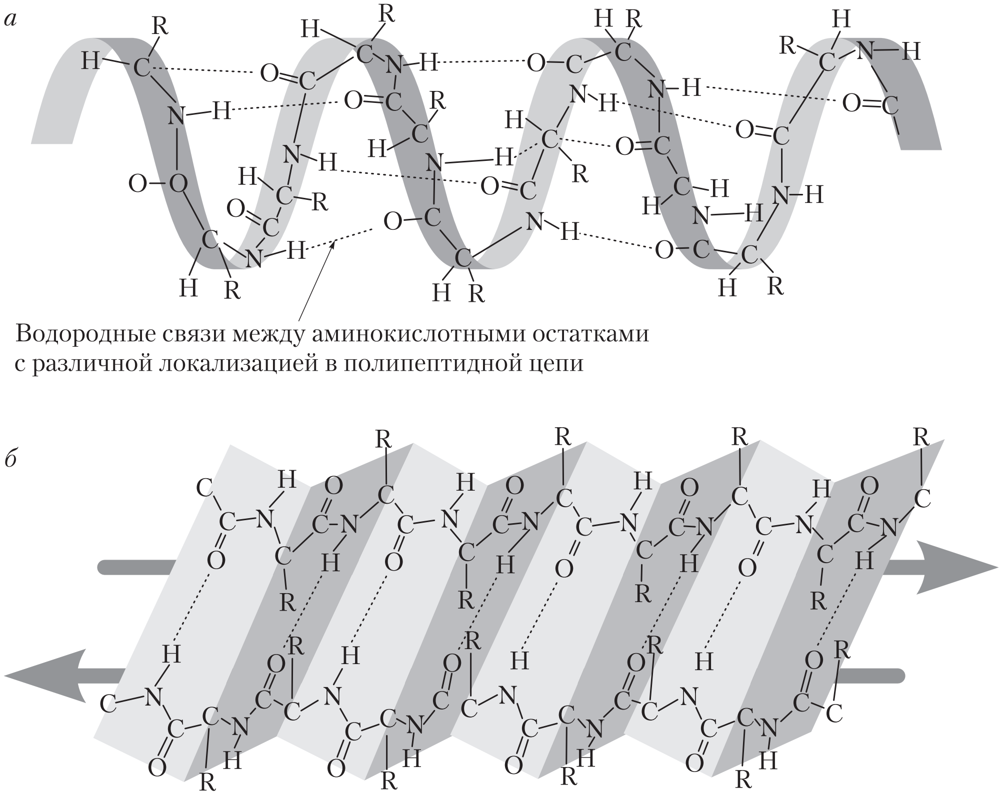


Рис. 15.5. Вторичная структура полипептидной цепи:
а — α-спираль; *б* — β-структура

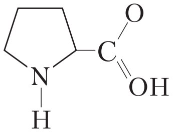
В стабилизации конформации α-спирали существенную роль играют многочисленные водородные связи, которые образуются между карбонильным атомом кислорода (С=О) каждого *первого* и атомом водорода NH-группы каждого *пятого* остатка α-аминокислот. В результате все С=О- и NH-группы полипептидной цепи связаны между собой водородными связями, расположенными почти параллельно центральной оси. Угол между аминокислотными остатками составляет 100°, на полный виток спирали приходится 3,6 аминокислотного остатка (360°/100° = 3,6). Шаг спирали — 0,54 нм, расстояние между аминокислотными остатками по оси спирали — 0,15 нм (0,54 нм/3,6 = 0,15 нм). Диаметр цилиндрической поверхности, на которой расположены α-углеродные атомы, равен 1 нм.

Степень спирализации полипептидных цепей в различных белках колеблется от 0 до 80–90 %. Например, в гемоглобине и миоглобине α-спираль является основой структуры на 75 %, а у фермента химотрипсина α-спиральной структуры практически нет. В среднем отдельные спиральные участки включают 10 аминокислотных остатков, но в различных белках длина спиралей колеблется в весьма

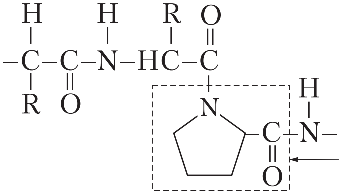
значительных пределах. Образование α-спиральных участков сопровождается укорачиванием полипептидной цепи, а разрыв водородных связей — ее удлинением.

Спиральная структура полипептидной цепи может быть нарушена по нескольким причинам:

❐ присутствием остатков пролина, циклическая структура которого создает излом в пептидную цепь, так как атом азота в составе жесткого цикла препятствует вращению вокруг N–C-связи. Кроме того, пролин не может образовывать водородную связь, поскольку атом азота пролина, принимающий участие в образовании пептидной связи, не связан с атомом водорода. Поэтому спиральная структура нарушается и в этом месте возникает изгиб или петля



пролин



Остаток пролина

❐ наличием кластеров положительно заряженных радикалов лизина и аргинина или кластеров отрицательно заряженных радикалов аспартата и глутамата, так как возникающие силы электростатического отталкивания нарушают спирализацию полипептидной цепи;

❐ образованию α-спирали стерически могут препятствовать объемные радикалы метионина и триптофана.

β-*Структура* формируется из довольно вытянутых полипептидных цепей (рис. 15.5, *б*). Впервые она была обнаружена в β-кератине.

β-Структура имеет плоскую форму. Расстояние по оси между аминокислотными остатками составляет 0,35 нм (в α-спирали — 0,15 нм). Особенность β-структуры состоит в том, что она поддерживается водородными связями между C=O- и N–H-группами разных полипептидных цепей или внутримолекулярными водородными связями между различными участками одной и той же пептидной цепи. Водородные связи расположены перпендикулярно к полипептидной оси, поэтому разрыв водородных связей, формирующих β-структуры, не вызывает удлинения этих участков полипептидных цепей.

β-Структуру называют также «складчатый слой», потому что α-углеродные атомы аминокислотных остатков расположены попеременно по обе стороны от центральной плоскости слоя. В зависимости от направления расположения полипептидных цепей возможно существование двух типов складчатого листа: если цепи параллельны, т.е. имеют одинаковое направление от N- к C-концу, образуется ***параллельный* β-*слой***, а если цепи антипараллельны — ***антипараллельный* β-*слой*** (рис. 15.6).

Хотя в природе встречаются оба типа β-структуры, но антипараллельное расположение более стабильное, так как в этом случае условия для взаимодей-

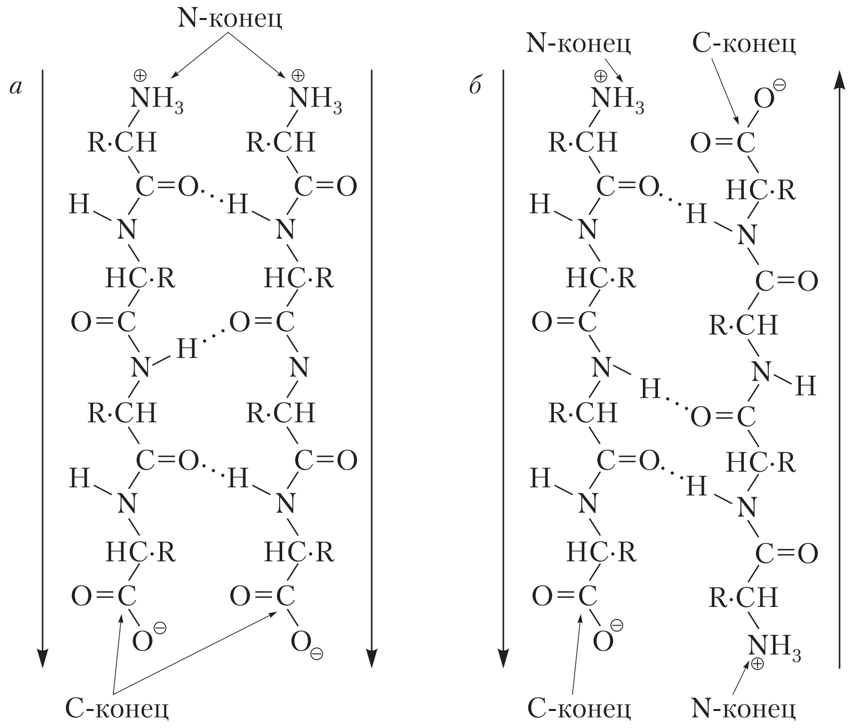


Рис. 15.6 Паралельная (*а*) и антипараллельная (*б*) β-структура

ствия диполей C=O и N–H оптимальные благодаря их коаксиальному расположению.

Например, фиброин шелка почти целиком состоит из «штабелей» антипараллельных β-складчатых листов.

Антипараллельная β-структура возникает, когда пептидная цепь поворачивает в противоположную сторону, образуя так называемую шпильку, или β-поворот.

β-***Поворот*** происходит на том участке полипептидной цепи, где она, стремясь приобрести более компактную сферическую форму, меняет направление на 180°.

Этот поворот, имеющий вид «шпильки» (рис. 15.7), образуется в результате того, что CO-группа *n*-го остатка полипептидной цепи соединяется водородной связью с NH-группой (*n* + 3)-го остатка аминокислоты. β-Поворот обычно включает четыре аминокислотных остатка (наиболее часто в этих областях находятся остатки пролина и глицина) и стабилизируется водородной связью.

Возможны и иные нерегулярные вторичные структуры, представляющие собой участки полипептидной цепи в виде петле- и кольцеобразных структур. Однако это не означает, что возможна произвольная ориентация полипептидной цепи, наоборот, полипептидная цепь всегда имеет определенную высокоупорядоченную структуру, которая в основном определяется взаимодействиями радикалов

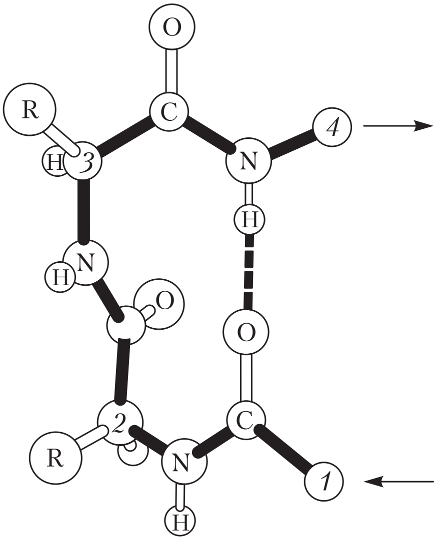
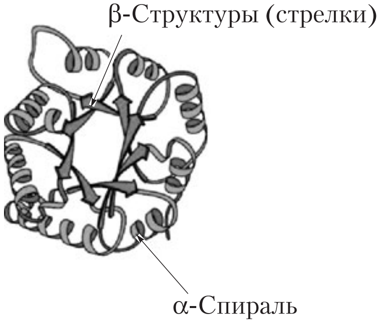


Рис. 15.7. Структура β-поворота (*1–4* — аминокислотные остатки)

аминокислотных остатков, входящих в их состав. В молекулах конкретных белков вторичные нерегулярные структуры не беспорядочны, а фиксированы. В таких структурах не все группы C=O и N–H могут участвовать в образовании водородных связей, поэтому эти участки полипептидной цепи в большинстве случаев находятся на поверхности белковой молекулы в области контакта с водой.

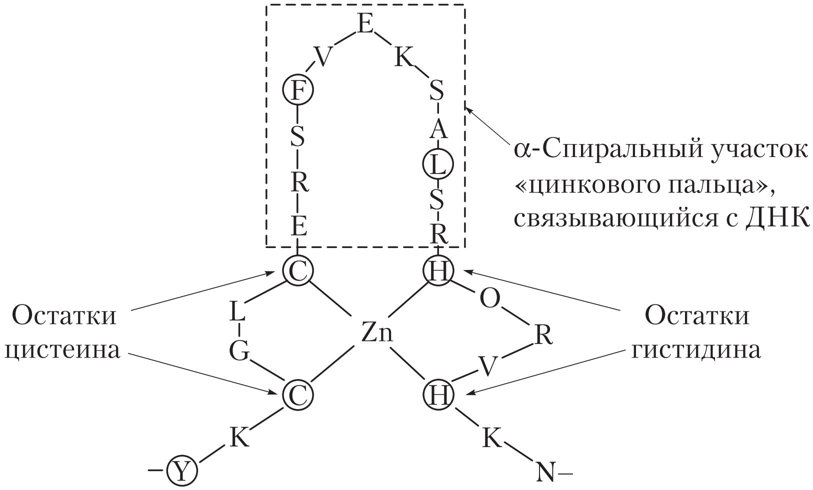
Супервторичная структура. Сравнение конформаций разных по структуре и функциям белков позволило выявить наличие у них похожих сочетаний элементов вторичной структуры, получивших название супервторичной структуры. Такая структура формируется за счет взаимодействия боковых радикалов аминокислотных остатков, входящих в состав участков вторичной структуры. К настоящему времени описаны следующие разновидности супервторичной структуры белков.

Супервторичная ***структура типа*** β***-бочонка***, по форме она действительно напоминает бочонок, где каждая β-структура расположена внутри α-спирального участка цепи и связана с ним.



Присутствует у некоторых ферментов — триозофосфатизомеразы, пируваткиназы.

Супервторичная ***структура «цинковый палец»*** характерна для ДНК-связывающих белков. «Цинковый палец» — фрагмет белковой молекулы, содержащий около 20 аминокислотных остатков и ион цинка, связанный с радикалами четырех аминокислотных остатков: обычно с двумя остатками цистеина (С) и двумя — гистидина (Н).



Супервторичная ***структура «лейциновой застежки-молнии»*** — это структурный ансамбль для объединения нескольких полипептидных цепей в олигомерных белках, а также для создания межбелковых комплексов. При ее формировании происходит взаимодействие α-спиральных участков двух полипептидных цепей двух разных белков за счет гидрофобного взаимодействия между изобутильными радикалами остатков лейцина (рис. 15.8). Для этого необходимо, чтобы каждый фрагмент α-спирали содержал по меньшей мере четыре лейциновых остатка, расположенных на внешней стороне каждого второго витка спирали через шесть аминокислотных остатков. Примером такого соединения белков могут служить гистоны — основные ядерные белки, в состав которых входит большое количество положительно заряженных аминокислотных остатков — аргинина и лизина.

Третичная структура. Под третичной структурой белка понимают конформацию всей макромолекулы, т.е. взаимное расположение в пространстве элементов одиночной полипептидной цепи, обусловленное взаимодействием элементов вторичной структуры как близлежащих, так и отдаленных аминокислотных остатков.

Синтезированная на рибосомах полипептидная цепь, попадая в гидрофильную среду цитозоля, приобретает трехмерную структуру. В ее формировании и стабилизации принимают участие все виды взаимодействий, но наиболее значимыми являются гидрофобные взаимодействия и дисульфидные связи.

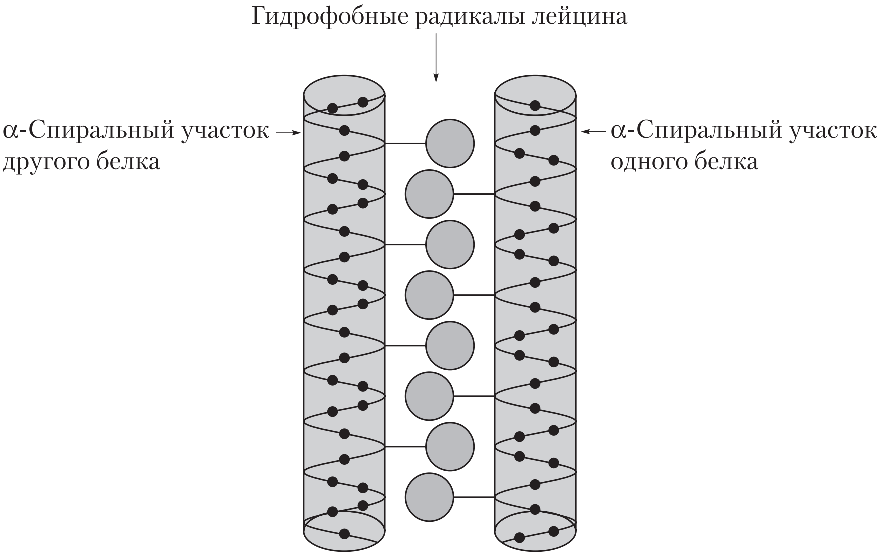


Рис. 15.8. Супервторичная структура «лейциновой застежки-молнии»

Формирование третичной структуры полипептида определяется свойствами радикалов входящих в него аминокислот, а также микроокружением, т.е. полярностью среды. В процессе укладки полипептидная цепь принимает энергетически выгодную форму, характеризующуюся минимумом свободной энергии. Поэтому неполярные гидрофобные радикалы аминокислот, «избегая» воды, вталкиваются внутрь компактного агрегата белка. Полярные (гидрофильные) радикалы аминокислот располагаются снаружи этого гидрофобного ядра и окружены молекулами воды. Полипептидная цепь причудливо изгибается в трехмерном пространстве и при этом нарушается ее вторичная спиральная конформация. «Ломается» цепь в слабых точках, где находятся пролин, который образует с другими аминокислотами только одну водородную связь, и глицин, у которого отсутствует боковой радикал.

Только правильная пространственная укладка макромолекулы белка делает его активным, нарушение пространственной структуры приводит к изменению свойств белков и потере биологической активности.

Свойственный белкам способ организации пространственной структуры — формирование гидрофобного ядра и мозаичной поверхности, содержащей как гидрофильные, так и гидрофобные элементы, — ограничивает размер глобулы. Начиная с молекулярной массы 14–16 тыс. прослеживается тенденция к формированию белковой молекулы из двух (и более) в той или иной мере независимо образованных глобул, каждая из которых имеет свое гидрофобное ядро. Такие глобулы — домены — формируются различными отрезками одной и той же полипептидной цепи.

Таким образом, ***доменами*** называют области в третичной структуре белка, которым свойственна определенная автономия структурной организации.

Наряду со структурной ролью в формировании белковой молекулы, домены нередко выполняют и собственные задачи, такие домены называются функциональными. Например, нуклеотидсвязывающий домен дегидрогеназ, имеющий независимо от субстратной специфичности того или иного фермента одинаковый способ укладки полипептидной цепи, ответственен за взаимодействие с одним из участников реакции — коферментом НАД$^+$ или НАДН+Н$^+$. Аминоконцевые домены (кринглы) ферментов системы свертывания крови обеспечивают связывание с липидами мембраны и другими белками, аминоконцевые домены иммуноглобулинов формируют центр связывания антигена.

Однако в ряде случаев не удается четко определить функции доменов. Между доменами, соединенными непрерывной полипептидной цепью, устанавливается ряд гидрофобных контактов. Во впадине, разделяющей домены, формируется каталитический центр, причем образующие его функциональные группы размещены в обоих доменах. Наличие доменов, видимо, создает структурные предпосылки для большей, чем в рамках единой пространственной структуры, внутренней гибкости и конформационной подвижности белковых молекул, достигаемой смещением доменов относительно друг друга. Это облегчает размещение и связывание белками различных лигандов и субстратов.

Домены являются подуровнем структурной организации белка на пути от вторичной к третичной структуре. Свертывание достаточно крупных белковых глобул при биосинтезе белка проходит, вероятно, через стадию формирования доменов.

Образование и функционирование третичной структуры белковой молекулы обеспечивают слабые взаимодействия между боковыми радикалами полипептидных цепей и этих сил достаточно для защиты белков от действия повреждающих факторов внутри клетки. Однако для белков-ферментов желудочно-кишечного тракта, инсулина и других гормонов в крови необходимы дополнительные силы для защиты от более жесткой внеклеточной среды. Такая защита достигается образованием ковалентных дисульфидных связей между пространственно сближенными остатками цистеина. Дисульфидные связи весьма эффективно стабилизируют структуру белка, они не разрываются при умеренном нагревании, и белки, содержащие эти связи, во многих случаях отличаются термостойкостью.

Специфическая конформация белков поддерживается множеством слабых связей. Энергия гидрофобных взаимодействий, водородных и ионных связей незначительно превышает энергию теплового движения атомов при комнатной температуре. Огромное число атомов молекулы белка находятся в постоянном движении, что приводит к небольшим перемещениям отдельных участков полипептидной цепи, которые не нарушают общей структуры белка. Это указывает на то, что белки обладают ***конформационной лабильностью***, т.е. способностью к небольшим изменениям конформации за счет разрыва одних и образования других слабых связей.

Конформационные изменения играют важную роль в функционировании белков в живой клетке при изменении физико-химических свойств окружающей

среды и взаимодействии с другими веществами. При этом происходит изменение пространственной структуры не только участка белковой молекулы, контактирующего с другой молекулой, но и конформации молекулы белка в целом.

Многообразие функций белков обусловлено их уникальной первичной структурой и конформацией. Функционирование белков в клетке связано с их взаимодействием с другими соединениями — ***лигандами***. Присоединение лиганда происходит на определенном участке белковой молекулы, называемом активным центром.

Активный центр ферментов образуется при формировании третичной структуры молекулы белка-фермента и представляет собой трехмерную внутримолекулярную структуру типа «кармана», построенную боковыми радикалами аминокислотных остатков. Чаще всего в формировании активного центра участвуют SH-группа цистеина, OH-группа серина, ε-аминогруппа лизина, имидазольное кольцо гистидина, свободные концевые COOH-группы.

Высокая специфичность связывания белка с лигандом обусловлена комплементарностью строения, с одной стороны, активного центра, а с другой — лиганда, т.е. пространственным и химическим соответствием взаимодействующих молекул. Важную роль в этом играет конформационная подвижность структуры белка.

По представленности в третичной структуре белка различных типов вторичной структуры белки делят на пять классов (рис. 15.9):

- α/α-белки, в структуре которых обнаружены только α-спирали (представители этого класса белков — миоглобин и гемоглобин);
- β/β-белки состоят только из β-структур (иммуноглобулины и фермент супероксиддисмутаза);
- α/β-белки с однотипными сочетаниями α-спиралей и β-структур, характерные сочетания α-спиралей и β-структур обнаружены во многих ферментах (лактатдегидрогеназа, фосфоглицераткиназа и др.);
- α+β-белки имеют разное сочетание элементов вторичной структуры (например, лизоцим куриного яйца);
- без α-спиралей и β-структур — белки, которые содержат незначительное количество вторичных структур.

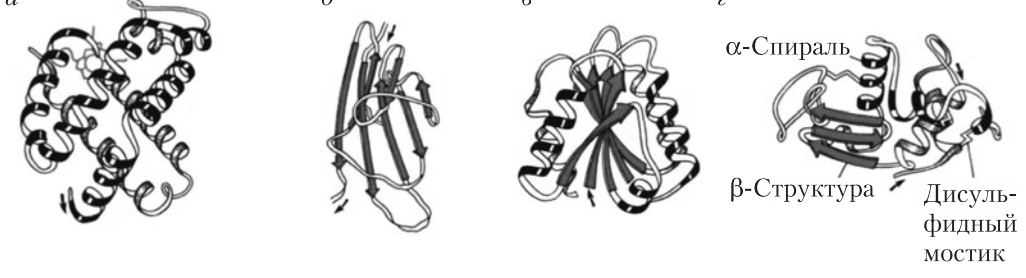


Рис. 15.9. Представители классов белков, разных по характеру тройной структуры: *а* — α/α-белки — β-субъединица гемоглобина; *б* — β/β-белки — константный домен иммуноглобулина; *в* — α/β-белки — флаводоксин; *г* — α+β-белки — лизоцим куриного яйца

Четвертичная структура. Белки, состоящие из нескольких полипептидных цепей (субъединиц), соединенных нековалентными связями, характеризуются четвертичной структурой.

Четвертичная структура — это надмолекулярная организация, которая характеризуется способом укладки отдельных субъединиц, или протомеров, обладающих одинаковыми или разными первичными, вторичными и третичными уровнями структурной организации, в функционально активный комплекс («ансамбль»). Белки с четвертичной структурой называют олигомерными, мультимерными или субъединичными комплексами. Состав и стехиометрия таких белков характеризуются постоянством. Строгое объединение субъединиц происходит благодаря наличию на их поверхности комплементарных участков для «узнавания» друг друга.

В природе чаще встречаются ди-, тетра- и гексамеры, хотя известны и олигомеры с большим числом субъединиц. Так, фермент гексокиназа представляет собой димер, гемоглобин и фермент лактатдегидрогеназа — тетрамеры, а фермент глутаминсинтетаза содержит 12 субъединиц. *Гомогенные олигомеры* состоят из одинаковых субъединиц, а *гетерогенные олигомеры* — из разных.

Стабильность четвертичной структуры поддерживается за счет электростатических, водородных связей и гидрофобных взаимодействий между боковыми цепями, расположенными близко к поверхности каждого протомера.

Наиболее полно изучена *четвертичная структура гемоглобина*, молекула которого имеет почти правильную глобулярную форму диаметром 0,55 нм (рис. 15.10). Четыре (2α- и 2β-) цепи гемоглобина расположены в виде тетраэдра. У каждой субъединицы в гидрофобном углублении на наружной стороне молекулы содержится гем — протопорфирин IX, в центре которого располагается ион железа (II), имеющий шесть мест связывания лигандов. Расстояние между двумя ближайшими ионами железа 0,25 нм. Каждая α-цепь тесно взаимодействует с двумя β-цепями, в то время как между двумя α- или двумя β-субъединицами связь незначительная.

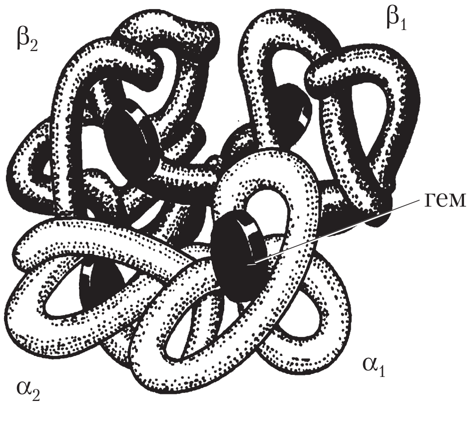


Рис. 15.10. Модель четвертичной структуры гемоглобина, состоящего из α_1-, α_2-, β_1- и β_2-цепей

Для многих белков с четвертичной структурой характерно свойство ***кооперативности***, связанное с явлением аллостеризма. Суть кооперативности заключается в том, что субъединицы связаны между собой и белки обладают конформационной лабильностью. Первоначальное связывание лиганда с одной субъединицей вызывает изменение конформации последующих субъединиц и всей молекулы белка.

Конформационные изменения, произошедшие в других субъединицах, облегчают связывание следующего лиганда, что вызывает новые конформационные изменения в белке и ускорение присоединения очередного лиганда и т.д.

В случае гемоглобина первая связанная с гемом первой субъединицы молекула кислорода облегчает связывание второй молекулы O_2 с гемом второй субъединицы, что в свою очередь облегчает связывание третьей молекулы O_2 с гемом третьей субъединицы, а это в 300 раз облегчает связывание четвертой молекулы O_2 с гемом четвертой субъединицы по сравнению с первой. Отдача кислорода осуществляется в обратном направлении. Это позволяет организму человека существовать определенное время (3–5 мин) без кислорода.

Молекула гемоглобина способна воспринимать «информацию» из окружающей среды и, как следствие, изменять сродство к кислороду. Протоны, диоксид углерода, дифосфоглицерат, присоединяясь к гемоглобину в местах, достаточно удаленных от мест связывания кислорода (гем), ослабляют его способность связывать кислород. Белки, сродство которых к функционально необходимому веществу (субстрату) регулируется присоединением различных эффекторов в других местах молекулы белка (не задействованных в связывании субстрата), называются *аллостерическими*.

Таким образом, белки — это не жесткие, а конформационно подвижные структуры. Конформационная подвижность может не только затрагивать отдельные σ-связи и домены, но и приводить к конформационным перестройкам всей молекулы.

15.6.5. Фолдинг

Накопленная за более чем полувековой период информация о механизмах формирования пространственной структуры белков позволила сделать вывод о том, что это процесс самопроизвольный, не требующий ни дополнительной информации, ни энергии. Этот вывод основывался на результатах исследований, полученных при изучении формирования пространственной структуры ряда белков *in vitro*. Ученые полагали, что эти положения приемлемы и для процессов организации пространственной структуры белков и *in vivo*. Однако исследования последних лет показали, что в действительности дело обстоит несколько сложнее.

Оказалось, что процесс приобретения белком окончательной пространственной, биологически активной структуры *in vivo* не может считаться ни спонтанным, ни энергонезависимым. Внутри клеток функционирует специальная, высоко координированная система контроля и регуляции процесса свертывания белка.

Полипептидная цепочка с момента своего «рождения», сходя с рибосомы, попадает под этот контроль. Внутриклеточные факторы, не изменяя специфического пути формирования структуры (определяемого генетическим кодом и первичной структурой), обеспечивают оптимальные условия реализации быстрого и эффективного образования нативных пространственных структур.

Сложный, многостадийный физико-химический процесс образования нативных пространственных структур белка *in vivo* получил название ***фолдинга***. Согласно современным представлениям, вначале на первой стадии формируются очень быстро (за миллисекунды) элементы вторичной структуры, служащие как бы «затравками» для образования более сложных структурных мотивов (рис. 15.11). Второй стадией (также осуществляемой очень быстро) является специфическая ассоциация некоторых элементв вторичной структуры с образо-

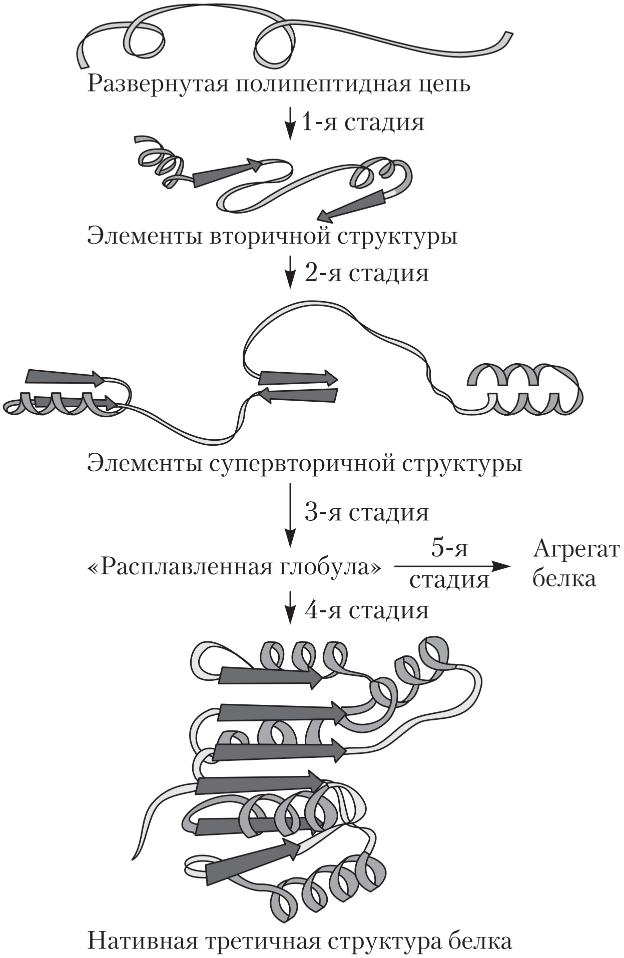


Рис. 15.11. Схема последовательного (постадийного) формирования нативной третичной структуры белка из развернутой вновь синтезированной полипептидной цепи

ванием супервторичной структуры (сочетание нескольких α-спиралей, нескольких β-структур либо смешанная ассоциация данных элементов).

Следующей (третьей) стадией, играющей важную роль в формировапнии уникальной «архитектуры» белка, является образование специфических контактов между участками, значительно удаленными друг от друга в аминокислотной последовательности, но оказывающихся сближенными в третичной структуре. Полагают, что это обусловлено главным образом гидрофобным взаимодействием, сближением неполярных групп и вытеснением молекул воды, расположенных между ними. Очевидно, что для каждого белка необходимо образование определенного (оптимального) числа таких специфических контактов. При этом возможны и ошибки, ведущие к образованию «неправильных» контактов. В результате формирования гидрофобного ядра «cora» и специфических контактов образуется структура, близкая к структуре нативного белка, которая еще не обладает присущей данному белку функциональной активностью. Это состояние макромолекулы белка, получившее название *«расплавленной глобулы»*, отличается от нативного меньшей степенью упорядоченности структуры. Неполярные группы, формирующие гидрофобное ядро, «упакованы» недостаточно плотно. В целом молекула более лабильна и склонна к «слипанию» с другими такими же молекулами с образованием агрегатов.

Образование «расплавленной глобулы» происходит быстрее, чем ее переход в нативную структуру. Стадия, связанная с перебором разных конформаций, является, таким образом, самой медленной стадией процесса формирования пространственной структуры макромолекулы. Достаточно медленно за счет дополнительной стадии — установления специфических контактов между доменами — будет формироваться нативная структура из двух или более доменов. При формировании четвертичной структуры из нескольких полипептидных цепей добавляется стадия — установление контактов между субъединицами.

Согласно современным представлениям, в клетке возможен ряд механизмов регуляции процесса сворачивания полипептидной цепи. Это, во-первых, ферменты, ускоряющие процесс превращения «расплавленной глобулы» в нативную структуру за счет ускорения необходимых структурных перестроек. К числу таких ферментов относится фермент *цис-транс*-изомеризации пептидной связи, предшествующей остатку пролина.

Во вновь синтезированной полипептидной цепи присутствует более стабильная *транс*-конформация. Для образования же нативной структуры белка необходимо, чтобы около 7 % связей, образованных остатками пролина, изомеризовались в *цис*-конформацию (рис. 15.12). *In vivo* этот процесс ускоряется благодаря действию специального фермента — пептидил-пролил-*цис-транс*-изомеразы.

Второй фермент, ускоряющий процесс сворачивания, катализирует образование и изомеризацию дисульфидных связей. Он способствует сворачиванию секретируемых клетками белков, содержащих дисульфидные мостики (например, инсулин, рибонуклеаза, иммуноглобулины), за счет образования дополни-

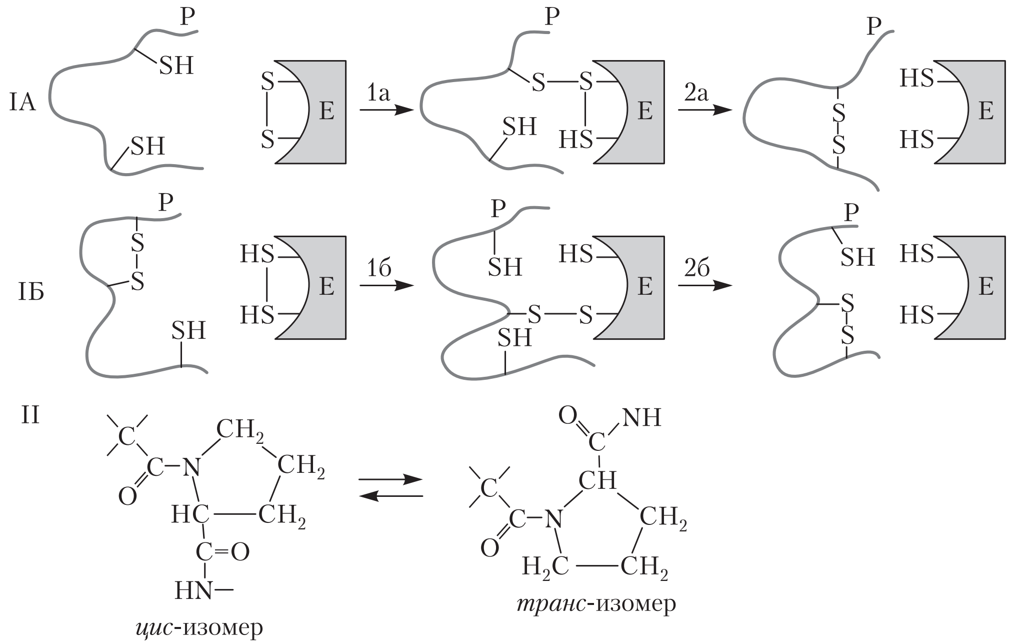


Рис. 15.12. Схема ферментативных реакций формирования нативной структуры белковой молекулы:
IA — образование дисульфидных связей; IБ — восстановление неправильно сформированных дисульфидных связей и образование «правильных»; II — ферментативная *цис-транс*-изомеризация пептидной связи с участием остатка пролина

тельных дисульфидных связей, стабилизирующих нативную структуру белка, а также расщеплению «неправильных» S–S-связей.

Наряду с ферментами, в клетке существует особая категория белков, основной функцией которых является обеспечение правильного сворачивания полипептидных цепей в нативную структуру. Эти белки, получившие название «молекулярные шапероны» (от англ. chaperone — близкого по смыслу рус. воспитательница), связываясь с развернутой или частично развернутой конформацией полипептидной цепи, не дают ей образовывать «неправильные» гидрофобные контакты. Они удерживают частично развернутый белок, способствуют его переносу из мест синтеза в разные субклеточные образования и создают условия для его эффективного сворачивания (рис. 15.13).

Все ***шапероны*** являются так называемыми «белками теплового шока» — hsp (heat shock proteins), синтез которых усиливается в стрессовых для клетки ситуациях. Однако и в нормальных условиях каждая клетка содержит определенный набор шаперонов, необходимых для ее жизнедеятельности. По характеру функций, выполняемых белками теплового шока, их можно разделить на два больших семейства — шапероны, или hsp-70, и шаперонины, к которым относятся hsp-60 и hsp-10.

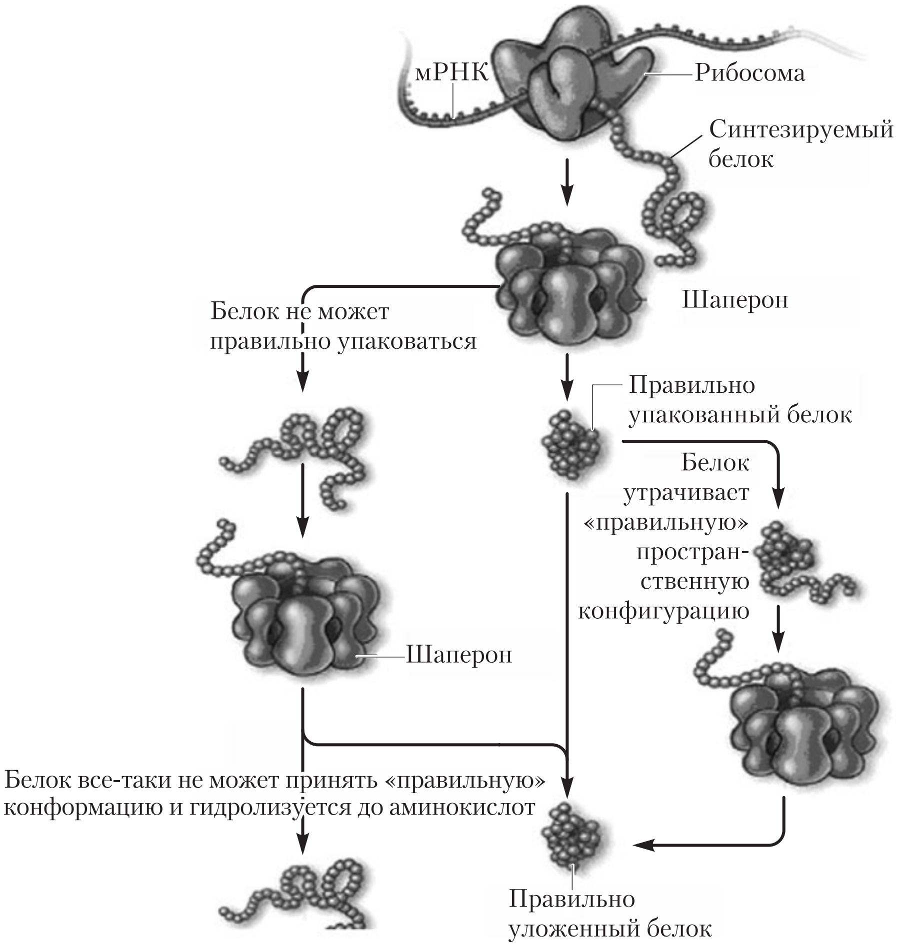


Рис. 15.13. Схема строения и реализации функций шаперонов

Взаимодействие шаперонов с синтезируемым белком начинается еще до схождения полипептидной цепи с рибосомы. Связываясь с отдельными гидрофобными участками полипептидной цепи, молекулы шаперонов образуют прочные комплексы и удерживают цепь в развернутом состоянии. Взаимодействие не является специфическим и реализуется, в основном, благодаря силам гидрофобного взаимодействия.

Главная *функция hsp-70* состоит в удержании вновь синтезируемых белков от неспецифической агрегации и в их передаче другим «белкам-помощникам» — шаперонинам, роль которых — обеспечить оптимальные условия для эффективного формирования нативной, биологически активной структуры. Кроме того, шапероны выполняют важную роль и в транспорте белков через мембраны митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Через мембрану может проникнуть только развернутая полипептидная цепь.

Главным фактором, обеспечивающим выполнение своих *функций шаперонами*, является их способность связывать АТФ, осуществлять его гидролиз и изменять прочность взаимодействия с полипептидной цепью в зависимости от природы связанного нуклеотида (АТФ или ГТФ). В этом механизме задействованы и другие «белки-помощники». Для того чтобы произошло освобождение развернутой цепочки белка, необходимо отщепление АДФ, которое осуществляет один из «белков-помощников». Место АДФ занимает АТФ, и полипептидная цепь освобождается.

В отличие от довольно просто построенных шаперонов (состоящих из нескольких субъединиц), шаперонины представляют собой сложные олигомерные структуры. Так, hsp-60 митохондрий и кишечной палочки построены из 14 субъединиц, организованных в два семичленных кольца, лежащих одно над другим. В центре такого цилиндра имеется полость (канал), в котором и происходит сворачивание полипептидной цепи. Как и в случае hsp-70, связывание развернутого белка с шаперонином и его отщепление регулируется АТФ-азной активностью шаперонина.

Роль маленького шаперонина hsp-10, называемого ко-шаперонином, закрывающего вход в центральный канал, состоит в том, чтобы предотвратить «преждевременный» выход в цитозоль или другой компартамент клетки белка, не завершившего окончательного формирования биологически активной структуры. Белки с несформированной пространственной структурой направляются в протеосомы, где подвергаются гидролизу до аминокислот.

15.6.6. Денатурация белков

Денатурация белков — разрушение природной, нативной макроструктуры белков при нагревании до 60–80 °С, действии химических агентов (мочевины, хлорида гуанидиния, меркаптоэтанола, додецилсульфата натрия, высокой концентрации солей) или других энергетических нагрузок без изменения первичной структуры (аминокислотной последовательности).

При денатурации разрушаются, как правило, нековалентные взаимодействия, стабилизирующие структуру белков. В ряде случаев восстанавливаются ковалентные дисульфидные связи. Денатурация изменяет не только структуру белка, но и его биологические свойства, например ферментативную активность. Денатурация может быть обратимой или необратимой.

При *обратимой денатурации*, удалив диализом денатурирующие агенты, можно вновь получить активный (ренатурированный) белок. Это служит дополнительным доказательством того, что вторичная и третичная структуры белков предопределены аминокислотной последовательностью.

Необратимой денатурации подвергаются белки, синтезирующиеся в виде предшественников с избыточной аминокислотной последовательностью, необходимой для формирования пространственной структуры. После формирования такой структуры избыточный вставочный пептид или, чаще, терминальный удаляется с С- или N-конца пептидазой.

15.6.7. Классификация белков

Универсальной системы классификации белков на сегодняшний день не существует. Имеется несколько общеупотребительных систем классификаций белков, основанных на структуре и форме молекул, растворимости, составе и функциях.

По ***форме молекул*** белки делят на глобулярные и фибриллярные, которые различаются соотношением длины продольной и поперечной осей.

Глобулярные белки имеют форму сфер, у них это соотношение меньше 10 (обычно 3–4). Глобулярные белки (альбумины и глобулины плазмы крови, многие ферменты и др.) характеризуются компактной укладкой полипептидных цепей.

Фибриллярные (*нитевидные*) *белки* имеют вытянутую форму (соотношение осей больше 10). Они состоят из пучков полипептидных цепей, спирально навитых друг на друга и связанных между собой поперечными ковалентными или водородными связями. К фибриллярным относятся структурные белки (коллаген, кератин, миозин, фибрин и др.).

Из фибриллярных белков наиболее изучен ***коллаген***, который является основным компонентом соединительной ткани. Структура коллагена представляет собой перекрученную спираль, называемую ***тропоколлагеном***. В тропоколлагене три одинаковые левозакрученные цепи скручены вместе и образовывают правозакрученную тройную спираль (рис. 15.14). Каждая цепь более вытянута по сравнению с α-спиралью.

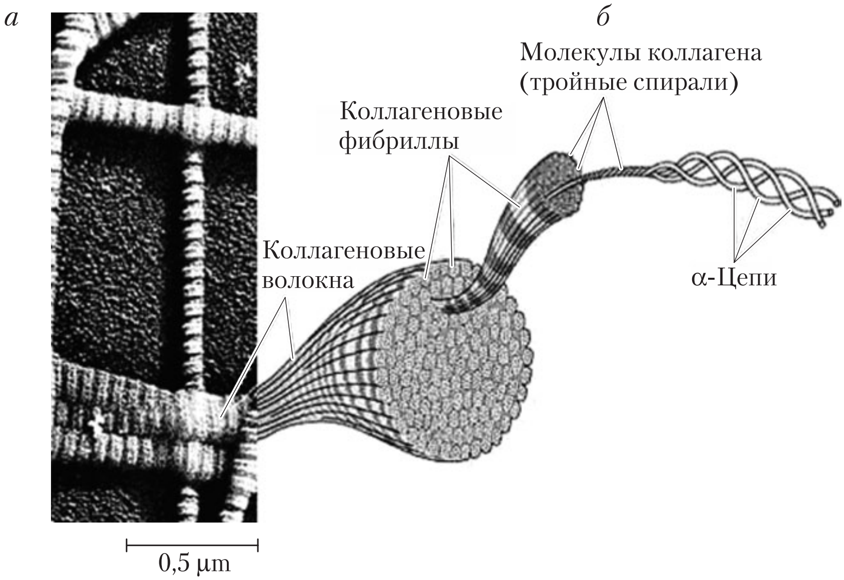


Рис. 15.14. Вид тройной спирали коллагена (электронно-микроскопическая фотография) (*а*) и схема формирования коллагеновых фибрилл (*б*)

Структура тройной спирали обусловлена составом и последовательностью аминокислотных остатков. Почти треть из них составляют остатки глицина, четверть — пролина и гидроксипролина, а остальная часть приходится на все другие аминокислоты, включая гидроксилизин. Очень часто встречаются трипептидные фрагменты — Gly-X-Pro, Gly-X-Hyp и Gly-Pro-Hyp, а также тетрапептидный фрагмент Gly-Gly-Gly-Gly, обеспечивающие образование тройной спирали и невозможность α-спирали.

Закрученная тройная спираль, или ***тройной скрученный тяж***, поддерживается многочисленными межмолекулярными водородными связями. Кроме того, имеются ковалентные, так называемые ***альдольные связи***, между полипептидными цепями, образованные лизином и гидроксилизином. Все это позволяет относить тройную спираль коллагена как к третичной, так и к четвертичной структуре.

Электронно-микроскопические и гидродинамические исследования показали, что тропоколлаген имеет форму стержня длиной 300 нм и диаметром 1,5 нм. Благодаря такому строению коллагеновое волокно обладает удивительной прочностью. Для разрыва волокна диаметром 1 мм нужно приложить нагрузку в 10 кг.

При нагревании происходит падение вязкости раствора коллагена, которое связано с дестабилизацией тройной спирали и с исчезновением спиральности структуры отдельных цепей. В результате образуется желатин, имеющий конфигурацию статистического клубка.

По ***растворимости*** в воде, этаноле и растворах минеральных солей различают растворимые и нерастворимые белки (табл. 15.2).

Таблица 15.2

Классификация белков по их растворимости

Тип белков	Растворимость
Альбумины	Растворимые в воде и солевых растворах
Глобулины	Малорастворимые в воде, хорошо — в солевых растворах
Проламины	Растворимые в 70–80%-ном этаноле, нерастворимые в воде и абсолютном этаноле (богаты аргинином)
Гистоны	Растворимые в солевых растворах (богаты осно́вными аминокислотами)
Склеропротеины	Нерастворимые в воде и солевых растворах (богаты глицином, аланином, пролином)

По ***химическому составу*** белки делят на простые и сложные. *Простые белки* состоят только из аминокислотных остатков, в *сложных* присутствует еще и простетическая группа — органический или неорганический лиганд непептидной природы.

Такое деление белков условно, так как относительно простые белки существуют в виде различных комплексов с углеводами, липидами и неорганическими веществами.

К простым белкам относят гистоны (ядерные белки), протамины (белки спермиев), альбумины и глобулины (сывороточные белки).

К сложным относят белки, химическую структуру и функцию которых определяет простетическая группа.

Сложные белки, кроме белковой части, содержат небелковый компонент. В зависимости от природы небелкового компонента сложные белки подразделяют на группы:

- гликопротеины, содержащие углеводный компонент;
- липопротеины, содержащие липиды;
- фосфопротеины, включающие фосфорную кислоту;
- нуклеопротеины, содержащие нуклеотиды;
- металлопротеины, включающие ионы металлов;
- гемопротеины, содержащие гем (протопорфирин).

По ***биологическим функциям*** белки принято делить на несколько классов:

- каталитические белки-ферменты — наиболее многочисленный класс белков (около 2 тыс.). Обычно это глобулярные белки, но известны и фибриллярные (миозин). Они катализируют химические реакции в живых организмах (трипсин, рибонуклеаза, РНК-полимераза и др.);
- защитные белки — белки, которые участвуют в защите организма от повреждающего действия чужеродных веществ или повреждающих воздействий (белки системы комплемента, иммуноглобулины, интерфероны, белки системы свертывания крови и др.);
- сократительные белки — белки мышц (миозин и актин), тубулин цитоскелета клетки и др., обеспечивающие сократимость тканей;
- структурные белки — белки (коллаген, эластин, кератин, фиброин и др.), входящие в состав соединительной ткани, кожи, сухожилий, хрящей, волос, костей и т.д.;
- белки, являющиеся источниками энергии в организме — при распаде 1 г белка выделяется 17,1 кДж энергии;
- транспортные белки — белки, которые переносят молекулы и ионы между органами или через мембрану (например, гемоглобин переносит O_2, CO_2 и H^+, сывороточный альбумин — жирные кислоты, липопротеины — липиды);
- регуляторные белки — белки, вырабатываемые железами внутренней секреции и тканями (например, инсулин, соматотропин — гормон роста и др.), в небольших количествах регулируют протекание и направление обменных процессов в организме;
- рецепторные белки — белки клеточных мембран, цитозоля или ядра клетки, участвующие в связывании гормонов, нейромедиаторов, антигенов;
- белки, участвующие в процессах свертывания крови (фибриноген и др.);
- токсины — экзогенные белки (например, холерный и дифтерийный токсины, ботулинический токсин, змеиные яды).

Часто белки совмещают несколько биологических функций, например структурную, ферментативную, транспортную и рецепторную (Na^+, K^+-АТФаза).

15.6.8. Определение первичной структуры пептидов и белков

Первым белком, структуру которого в 1953 г. установил Ф. Сэнджер, был гормон инсулин, содержащий остатки 51 аминокислоты. В настоящее время известна аминокислотная последовательность многих ферментов, например рибонуклеазы, содержащей 124 аминокислотных остатка, химотрипсиногена — 245 остатков, а также белков — миоглобина (153 аминокислотных остатка), α-(141) и β-цепи гемоглобина (146).

Установление первичной структуры белка служит основой для определения вторичной и третичной структур, позволяет выяснить расположение функциональных групп в активном центре белка и открывает путь к пониманию механизма функционирования белка. Исследование первичной структуры «мутантных» белков позволяет на молекулярном уровне выяснить характер наследственных болезней.

Определение первичной структуры белков, т.е. аминокислотной последовательности, включает следующие основные этапы:

1) выделение белка из тканей;
2) определение индивидуальности, т.е. чистоты, белка;
3) определение качественного и количественного аминокислотного состава;
4) частичный гидролиз белка на отдельные пептиды;
5) выделение отдельных пептидов;
6) определение N-концевой и C-концевой аминокислотной последовательности в пептидах;
7) реконструкция аминокислотной последовательности белка на основании сопоставления структуры пептидов.

Выделение белков из тканей. Большинство методов позволяет выделять гидрофильные (растворимые) белки. Однако в последние годы разработаны методы выделения и гидрофобных белков с использованием ионных и неионных детергентов (додецилсульфат натрия, холат натрия, соли желчных кислот и др.).

Для выделения определенного белка богатую данным белком ткань гомогенизируют (размельчают) в буферных растворах с определенным значением pH и ионной силой при температуре 0–4 °C. Затем полученный экстракт подвергают разделению на индивидуальные белки методами электрофореза в полиакриламидном геле, ультрацентрифугированием или изоэлектрическим фокусированием в градиенте pH.

Определение индивидуальности белка и аминокислотного состава. Прежде чем приступить к определению качественного и количественного аминокислотного состава данного белка, необходимо убедиться в отсутствии в нем примеси других белков или иных компонентов. Для этого можно использовать следующие критерии:

- кристаллизуемость;
- гомогенность при ультрацентрифугировании или электрофорезе;
- однотипность каталитической активности (для ферментов);
- постоянство молекулярной массы (гельфильтрацией);
- гомогенность при изучении различными хроматографическими методами.

Обычно анализ полипептидов начинают с определения аминокислотного состава, т.е. соотношения аминокислот в образце.

Определение аминокислотного состава включает ***полный гидролиз белка*** или пептида до составляющих его аминокислот. Количественное определение аминокислот в гидролизате проводят с помощью аминокислотного анализатора, в котором анализ смеси осуществляется реакцией с нингидрином (С. Мур, У. Стейн, 1958 г.). Современные анализаторы определяют 1 нмоль аминокислот за 1,5–2,0 ч, причем весь процесс автоматизирован. При полном гидролизе полипептидов теряется информация о первичной структуре, поэтому данный метод позволяет определить только количественные соотношения аминокислот и качественный состав белков.

Для определения первичной структуры белка комбинируют два метода: частичный гидролиз и определение N-концевых аминокислот.

Частичный гидролиз. Для частичного гидролиза полипептидной цепи комбинируют методы ферментативного гидролиза (например, трипсином) и химические методы (например, расщепление бромцианом BrCN).

Бромциан расщепляет пептидные связи, следующие за остатками метионина, трипсин — связи, образованные остатками лизина и аргинина. Фрагменты, полученные от двух гидролизатов белков, выделяют и для каждого определяют аминокислотную последовательность.

Сопоставление аминокислотной последовательности бромциановых и триптических пептидов позволяет однозначно выяснить их расположение вдоль полипептидной цепи. Иногда двух гидролизатов мало, тогда используют большее число расщеплений белковой цепи.

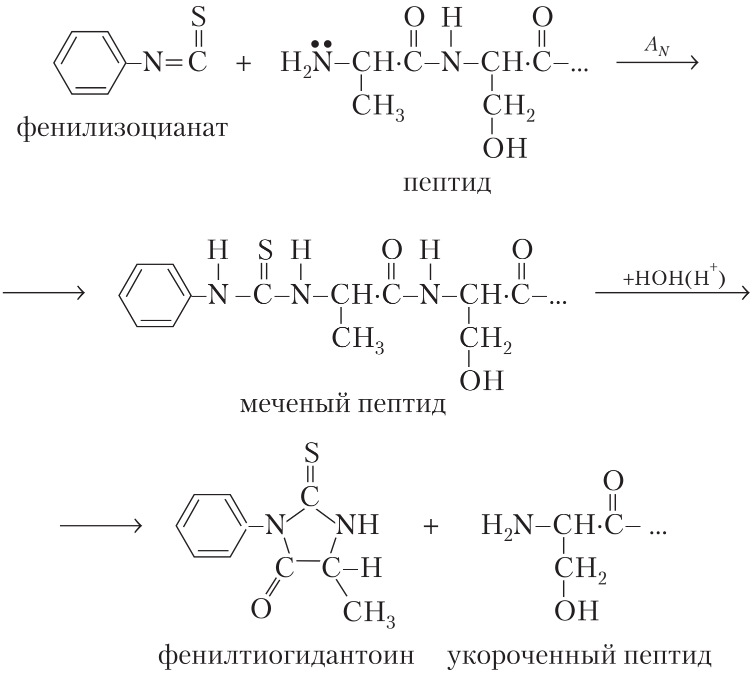
Последовательность аминокислот в полипептидной цепи воспроизводится по перекрыванию остатков аминокислот в бромциановых и триптических пептидах. Например:

BrCN-пептид	Ала-Мет	Тир-Лиз-Вал-Мет	Ала-Арг-Сер-Глу
Триптический пептид	Ала-Мет-Тир-Лиз	Вал-Мет-Ала-Арг	Сер-Глу
Полная аминокислотная последовательность	Ала-Мет-Тир-Лиз-Вал-Мет-Ала-Арг-Сер-Глу		

Определение N-концевых и C-концевых аминокислот. Пептиды, выделенные после частичного гидролиза, анализируют на N- и C-концевые остатки аминокислот, используя химические и ферментативные методы. C-Концевые остатки пептидов отщепляют с помощью ферментов карбоксипептидаз, N-концевые — с помощью аминопептидаз.

Существует несколько химических методов анализа N-концевых аминокислот. Один из них — ***метод Эдмана***, или фенилизотиоцианатный (фенилтиогидантоиновый), был предложен П. Эдманом в 1950 г.

Метод Эдмана заключается во взаимодействии пептида с фенилизотиоцианатом с последующим кислотным отщеплением фенилтиогидантиона:



Далее фенилтиогидантоиновые производные аминокислот идентифицируют методами тонкослойной или газожидкостной хроматографии. При отщеплении N-концевой аминокислоты остальная часть пептида не разрушается и операции по отщеплению можно повторять.

В настоящее время последовательное запрограммированное отщепление N-концевых аминокислот по методу Эдмана используется в специальном приборе — секвенаторе (от англ. sequence — последовательность; П. Эдман, Дж. Брэгг, 1967 г.). Таким способом удается определить последовательность 30–50 остатков аминокислот.

Кроме того, первичную структуру белков определяют путем расшифровки нуклеотидной последовательности соответствующих генов. Наибольшую надежность результатов обеспечивает сочетание обоих методов определения первичной структуры полипептидной цепи.

В изучении первичной структуры белков достигнут значительный прогресс, ежегодно устанавливается полная структура не менее 100 белков. Аминокислотная последовательность расшифрована для ферментов, содержащих 1021 остаток аминокислот (β-галактозидаза).

Наряду с достижениями, в структурной химии белка имеются и определенные проблемы. В частности, наибольшие сложности возникают при изучении первичной структуры мембранных белков и белков-регуляторов, выделяемых

в ничтожно малых количествах, а также белков с очень большой молекулярной массой (больше 100 тыс.). Так, мембранные белки обладают рядом необычных свойств, в их числе высокое сродство к липидам и гидрофобность, которые приводят к практически полной их нерастворимости в водных средах. Кроме того, пептидные фрагменты, образующиеся при их гидролизе, также плохо растворяются и обладают повышенной склонностью к агрегации.

Изучение структуры белков-регуляторов, синтезирующихся в клетке в ничтожно малых количествах, потребовало разработки более чувствительных методов идентификации производных аминокислот. В ряде лабораторий с этой целью используют радиоактивную метку. Добавление меченых аминокислот в питательную среду, на которой выращивается культура клеток, являющаяся источником исследуемого белка, позволяет в последующем путем измерения радиоактивности продуктов, образующихся в секвенаторе, безошибочно определять место той или иной аминокислоты в полипептидной цепи.

ГЛАВА 16. НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Важнейшая роль в процессах жизнедеятельности клетки принадлежит нуклеиновым кислотам (НК). Честь их открытия принадлежит швейцарскому биохимику Ф. Мишеру, который в 1868–1872 гг. выделил из ядер клеток гноя и спермы лосося новое фосфорсодержащее вещество, названное им нуклеином (от греч. nucleus — ядро). Впервые нуклеиновую кислоту, свободную от белков, получил в 1889 г. Р. Альтман, который и предложил термин «нуклеиновые кислоты». В 1891 г. немецкий биохимик А. Кессель осуществил гидролиз НК и обнаружил в составе продуктов гидролиза азотистые основания, сахар и ортофосфорную кислоту.

К концу 1950-х гг. была установлена генетическая роль дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК). Расшифровка в 1953 г. структуры ДНК с помощью методов рентгеноструктурного анализа (Д. Уотсон, Ф. Крик), позволила описать принцип передачи наследуемых признаков от родительской клетки дочерним.

16.1. Биологические функции нуклеиновых кислот

Нуклеиновые кислоты обеспечивают хранение и передачу наследственной информации, непосредственно участвуют в механизмах реализации этой информации путем программированного синтеза всех клеточных белков. Нуклеотиды — структурные единицы нуклеиновых кислот, могут выполнять функции кофакторов в синтезе коферментов и аллостерических эффекторов, принимая участие в регуляции обменных процессов, а также в аккумулировании, переносе и трансформации энергии в клетке.

Существует два типа нуклеиновых кислот — ДНК и РНК, различающиеся по молекулярной массе, составу пиримидиновых оснований, сахаров, устойчивости и функциям.

ДНК содержится в эукариотических клетках, в основном в ядре и митохондриях, в виде комплексов с белками — нуклеопротеинов. Нуклеиновые кислоты обладают выраженными кислотными свойствами, что обусловлено в их составе наличием остатков ортофосфорной кислоты, и при физиологических значениях pH имеют отрицательный заряд. Этим и объясняется их способность к взаимодействию посредством образования ионной связи с основными белками (гистонами), ионами металлов (преимущественно Mg^{2+}), а также с полиаминами (например, спермином).

Для выделения НК из комплексов с белками необходимо в первую очередь разрушить сильные и многочисленные ионные связи. Поэтому измельченный путем мягкой гомогенизации биоматериал обрабатывают крепким солевым раствором (10%-ный раствор NaCl) или забуференным (до нейтрального pH) рас-

твором фенола. Обработку проводят в присутствии веществ, вызывающих денатурацию белкового компонента, например додецилсульфата натрия. Полученную смесь подвергают центрифугированию: денатурированный белок и ряд других клеточных компонентов попадают в более тяжелую фенольную фазу, а НК остаются в водном растворе, из которого их осаждают при –4 °С добавлением 2–3-кратного объема этанола.

16.2. Общий план строения нуклеиновых кислот и составляющие их компоненты

Макромолекулы НК состоят из мононуклеотидов, связанных друг с другом в линейную последовательность фосфодиэфирными связями (рис. 16.1).

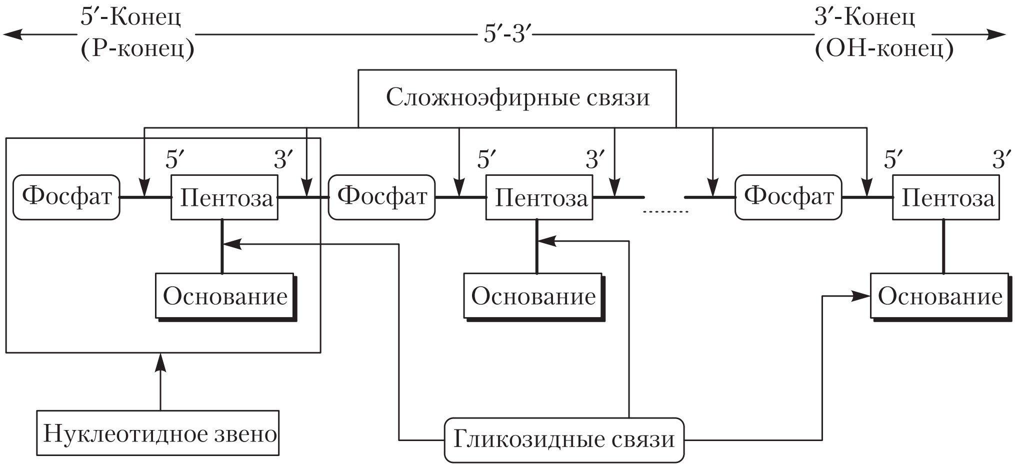


Рис. 16.1. Общий план строения нуклеиновых кислот

Гидролиз и компоненты нуклеиновых кислот. При нагревании под действием кислот идет постадийный «мягкий» гидролиз нуклеиновых кислот:

НК $\xrightarrow{\text{1-я стадия}}$ олигонуклеотиды (до 20 нуклеотидов) $\xrightarrow{\text{2-я стадия}}$

$\rightarrow$ мононуклеотиды (структурная единица НК) $\xrightarrow{\text{3-я стадия}}$

$\rightarrow$ нуклеозиды + H_3PO_4

нуклеозиды → азотистые основания; сахар (пентоза)

Таким образом, видим, что в состав нуклеиновых кислот входят нуклеотиды, представляющие собой трехкомпонентное образование, включающее азотистые основания и сахара.

В состав НК входят две пентозы: *D*-рибоза и 2-дезокси-*D*-рибоза, поэтому кислоты делятся на рибонуклеиновые (РНК) и дезоксирибонуклеиновые (ДНК).

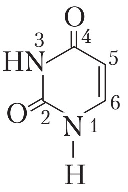
16.2.1. Азотистые основания

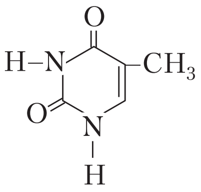
Азотистые основания делят на пиримидиновые и пуриновые, основные и минорные.

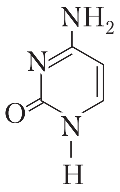
К ***основным азотистым основаниям*** относятся: три пиримидиновых — урацил (У), цитозин (Ц), тимин (Т); два пуриновых — аденин (А), гуанин (Г).

К минорным азотистым основаниям относят те, содержание которых в структуре НК составляет менее 10 %.

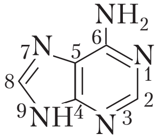
Пиримидиновые основания

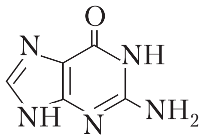

урацил (2,4-окси-пиримидин)


тимин (5-метил-2,4-диоксо-пиримидин)


цитозин (2-окси-4-амино-пиримидин)

Пуриновые основания

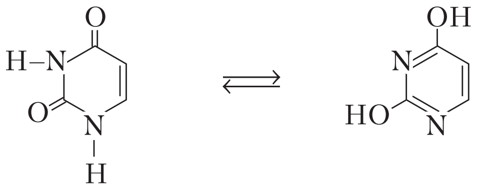

аденин (6-аминопурин)


гуанин (2-амино-6-оксипурин)

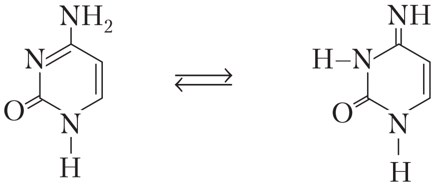
И пиримидиновые и пуриновые основания имеют планарную (плоскостную) структуру, так как входящие в их состав атомы углерода и азота находятся в состоянии sp^2-гибридизации, и замкнутую сопряженную систему *p*-электронов, поэтому они устойчивы и проявляют ароматический характер.

Азотистые основания плохо растворимые в воде вещества; их растворы имеют слабощелочную реакцию (pH 8–9) и способны поглощать УФ-излучение при $\lambda = 260$ нм.

Азотистые основания способны в растворе к изомерным, таутомерным превращениям. Для них характерна лактим-лактамная и аминно-иминная таутомерия (для оснований, содержащих NH_2-группы):



лактамная форма У — лактимная форма У

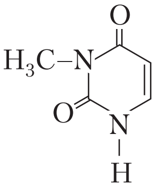


аминная форма Ц — иминная форма Ц

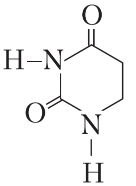
Таутомерные формы образуются в результате перехода протона (H^+) от кислотного центра (ОН-группа) к осно́вному центру (:N). В структуре НК азотистые основания присутствуют в наиболее энергетически выгодной (устойчивой) лактамной форме (42 кДж/моль). Устойчивость лактамной формы обусловлена бо́льшим сродством к протону атомов азота, чем кислорода.

В структуру НК входит более предпочтительная аминная форма азотистых оснований.

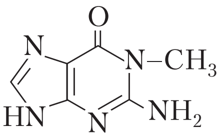
Минорные основания встречаются в структуре НК бактерий, вирусов, т-РНК. К ним относятся:



3-N-метилурацил (мУ)



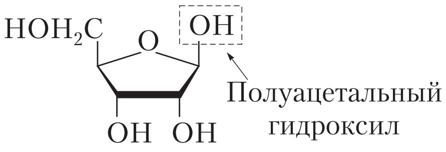
дигидроурацил ($УН_2$)



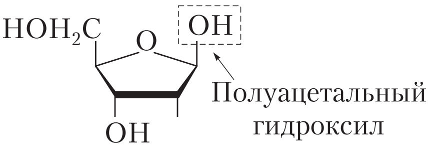
1-N-метилгуанин (мГ)

16.2.2. Сахара

При гидролизе РНК образуется рибоза, а ДНК — дезоксирибоза. И рибоза и дезоксирибоза относятся к альдопентозам *D*-ряда и присутствуют в циклической (более устойчивой) — полуацетальной форме:



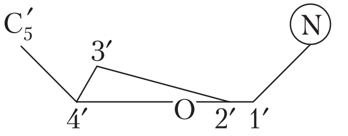
β-*D*-рибофураноза



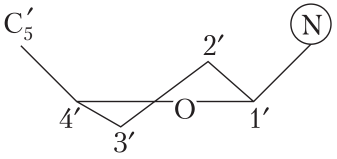
β-*D*-дезоксирибофураноза

Оба моносахарида присутствуют в структуре НК в наиболее устойчивой β-*D*-фуранозной форме.

В составе нуклеотидов и НК пятичленное фуранозное кольцо пентоз не бывает плоским. Оно может принимать конформацию конверта *E* (от англ. envelope), в котором четыре атома из пяти находятся в одной плоскости, а один атом выходит из нее, либо *твист*-конформацию *T* (от англ. twist), в которой любые два соседних атома смещены в разные стороны от плоскости



конформация конверта (*E*)



твист-конформация (*T*)

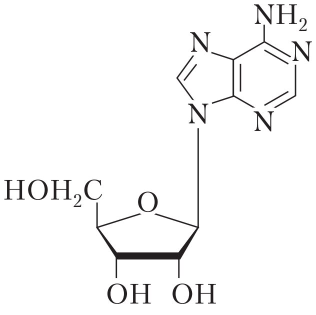
Потенциальная энергия конформаций *E* и *T* примерно одинаковая, поэтому между ними может непрерывно осуществляться переход. При переходах конформаций изменяется ориентация заместителей в фуранозном кольце с аксиальной на экваториальную.

16.3. Нуклеозиды

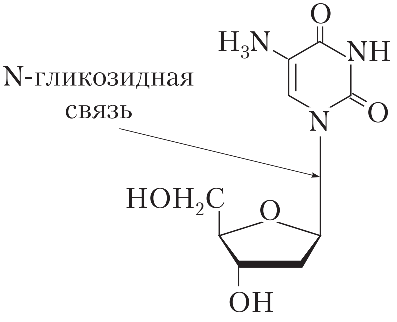
Нуклеозиды — это N-гликозиды, углеводным компонентом которых являются рибоза (у рибонуклеозидов) или дезоксирибоза (дезоксирибонуклеозидов), а агликоном — пуриновые или пиримидиновые азотистые основания. В зависимости от углеводного компонента различают рибозиды и дезоксирибозиды. Рибозиды входят только в состав РНК, а дезоксирибозиды — в состав ДНК и содержат соответствующие азотистые основания и углеводный компонент.

N-Гликозидная связь у пиримидиновых нуклеозидов (C-1→N-1) образуется между первым атомом углерода рибозы или дезоксирибозы (электрофильный

центр) и первым атомом азота азотистого основания (нуклеофильный центр). У пуриновых нуклеозидов N-гликозидная связь ($C_1 \rightarrow N_9$) образуется между первым атомом углерода рибозы или дезоксирибозы (электрофильный центр) и девятым атомом азотистого основания (нуклеофильный центр).

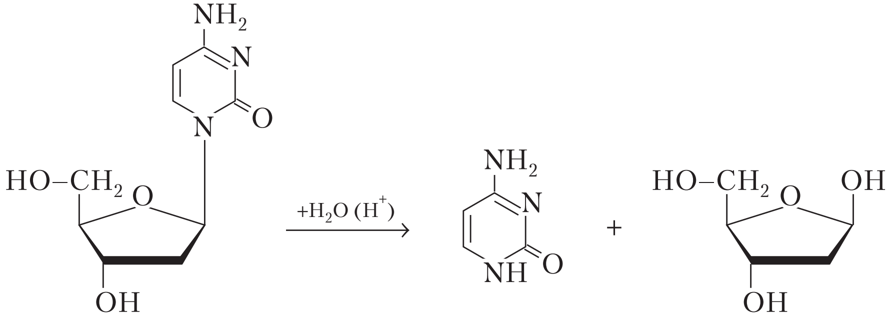


аденозин
(N-9-β-*D*-рибофуранозиладенин,
анти-конформация)



тимидин
(N-1-β-*D*-дезоксирибофуранозилтимин,
анти-конформация)

N-Гликозидная связь имеет β-конфигурацию и устойчива по отношению к щелочам, гидролизуется только в кислой среде (S_N):



дезоксицитидин цитозин *D*-дезоксирибоза

Нуклеозиды, как и азотистые основания, проявляют основные свойства, поглощают в УФ-области спектра, но лучше, чем основания, растворяются в воде, так как гидрофильный остаток сахара повышает растворимость.

В зависимости от взаимной ориентации азотистого основания и кольца сахара (т.е. от величины угла вращения вокруг гликозидной связи C–N) различают две основные ***конформации нуклеозидов*** – *син*(sn)- и *анти*(an)-конформации.

В *анти-конформации* атом азота шестичленного цикла пурина (N_3) и атом кислорода (в положении C_2) пиримидиновых оснований направлены от атома кислорода фуранозного цикла сахара, тогда как в *син-конформации* они нависают над кольцом либо направлены в его сторону. Энергетически более выгодными являются *анти*-конформации.

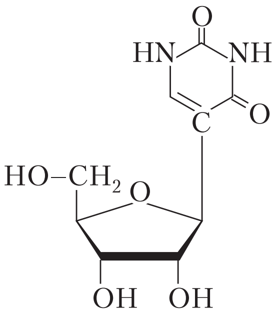
Номенклатура нуклеозидов. Названия нуклеозидов формируются исходя из тривиального названия соответствующего азотистого основания с заменой суффикса в их названии на ***-идин*** у пиримидиновых нуклеозидов и на ***-озин*** — у пуриновых нуклеозидов. Соответствующие дезоксирибонуклеозиды приобретают префикс ***дезокси-***. Обычно используют сокращенные обозначения нуклеозидов — однобуквенный код в латинской транскрипции (табл. 16.1), в сокращенном названии дезоксинуклеозидов используется префикс d.

Таблица 16.1

Названия и коды нуклеозидов

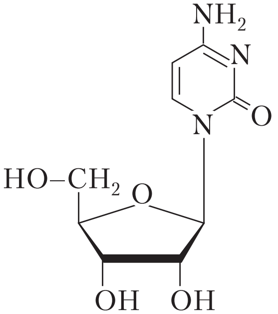
Азотистые основания	Нуклеозид		Дезоксинуклеозид	
	название	код	название	код
Аденин	Аденозин	A	Дезоксиаденозин	dA
Гуанин	Гуанозин	G	Дезоксигуанозин	dG
Цитозин	Цитидин	C	Дезоксицитидин	dC
Урацил	Уридин	U	—	—
Тимин	—	—	Тимидин	dT

В состав некоторых РНК входит необычный нуклеозид псевдоуридин, который по строению является не N-, а C-гликозидом

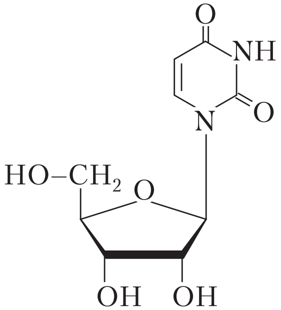


псевдоуридин

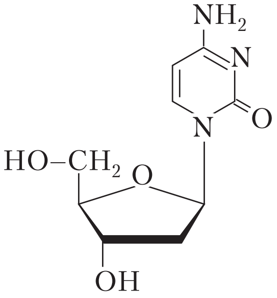
Пиримидиновые нуклеозиды:



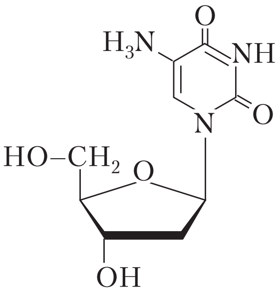
цитидин



уридин

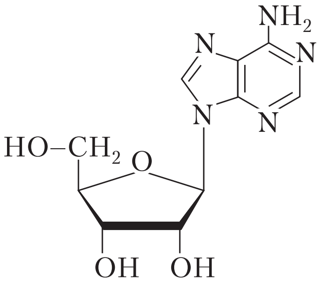


дезоксицитидин

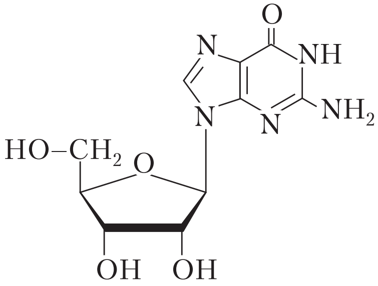


тимидин

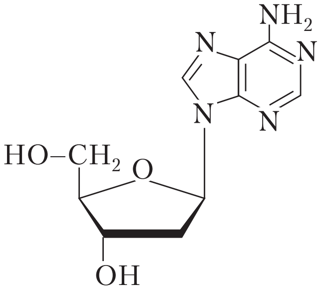
Пуриновые нуклеозиды:



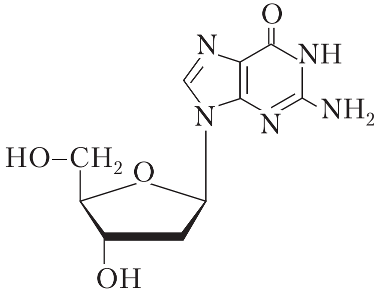
аденозин



гуанозин



дезоксиаденозин



дезоксигуанозин

16.4. Нуклеотиды

Нуклеотиды — это фосфорилированные нуклеозиды по C'_2, C'_3 и C'_5 атомам рибозы и C'_3 и C'_5 дезоксирибозы (атомы углерода в цикле пентоз нумеруются цифрой со штрихом).

В зависимости от положения фосфатного остатка возможны три типа нуклеотидов: нуклеозид-2′-, нуклеозид-3′- и нуклеозид-5′-фосфаты. В составе НК

обнаружены нуклеозид-5′-фосфаты. Их подразделяют на *рибонуклеотиды* (содержат рибозу) и *дезоксирибонуклеотиды* (содержат дезоксирибозу). 5′-Рибонуклеотиды входят в состав РНК, 5′-дезоксирибонуклеотиды — в состав ДНК.

Поскольку остаток фосфатной кислоты в составе нуклеотида может ионизироваться, отщепляя протон, то нуклеотиды можно рассматривать либо как кислоты, либо как фосфаты нуклеозидов.

Номенклатура нуклеотидов. Названия нуклеотидов могут быть построены на основе названия нуклеозидов с указанием положения фосфатного остатка (как монофосфаты) либо заменой суффикса в названии нуклеозида на ***-иловая*** и добавлением слова ***кислота*** (как кислоты). Дезоксирибонуклеотиды сохраняют префикс ***дезокси-***; исключение — тимидиловая кислота.

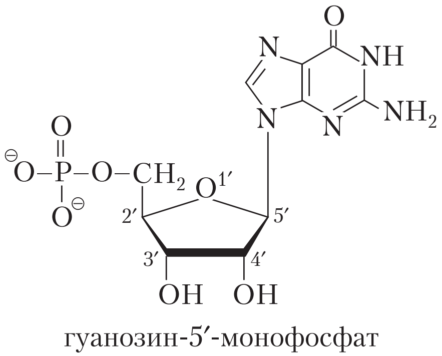
Сокращенное название нуклеотидов строится на основе латинской транскрипции названия нуклеотида с добавлением префикса d для дезоксирибонуклеотидов (табл. 16.2). Для сокращенной записи последовательности нуклеотидов в составе НК используются их однобуквенные обозначения.

Таблица 16.2

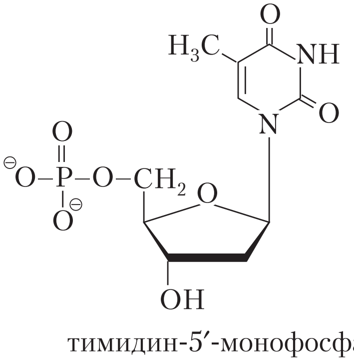
Названия нуклеотидов как кислот и как монофосфатов

Кислота	Монофосфат	Сокращение
Рибонуклеотиды		
5′-Адениловая	Аденозин-5′-монофосфат	AMP
5′-Гуаниловая	Гуанозин-5′-монофосфат	GMP
5′-Уридиловая	Уридин-5′-монофосфат	UMP
5′-Цитидиловая	Цитидин-5′-монофосфат	CMP
Дезоксирибонуклеотиды		
Дезоксиадениловая	Дезоксиаденозин-5′-монофосфат	dAMP
Дезоксигуаниловая	Дезоксигуанозин-5′-монофосфат	dGMP
Тимидиловая	Тимидин-5′-монофосфат	dTMP
Дезоксицитидиловая	Дезоксицитидин-5′-монофосфат	dCMP

Примеры структурных формул рибонуклеотида и дезоксирибонуклеотида:



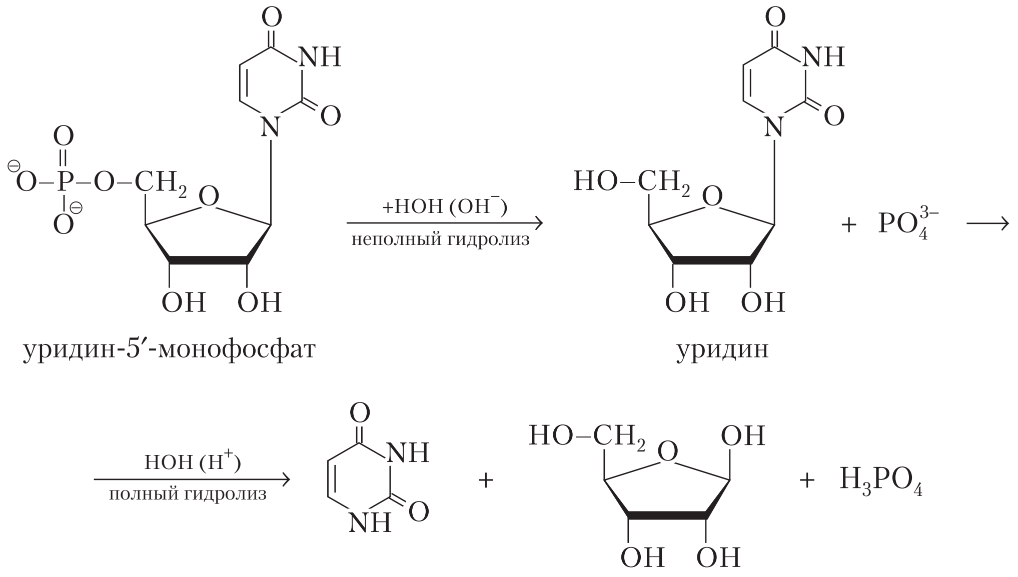
гуанозин-5′-монофосфат
(рибонуклеотид)



тимидин-5′-монофосфат
(дезоксирибонуклеотид)

В организме человека остатки фосфорной кислоты полностью ионизированы. В молекулах нуклеотидов кроме N-гликозидной есть сложноэфирная связь между остатком фосфорной кислоты и углеводным компонентом, которая может гидролизоваться как в кислой, так и в щелочной среде (S_N). Поэтому при анализе нуклеотидов можно проводить полный и неполный их гидролиз.

Неполный гидролиз протекает в щелочной среде, где нуклеотид разрушается до нуклеозида и фосфат-иона. *Полный гидролиз* проводят в кислой среде, при этом разрушаются и сложноэфирная и N-гликозидная связь:



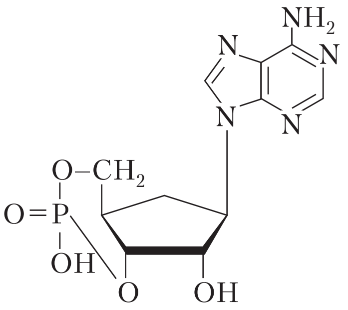
16.5. Биологическая роль отдельных нуклеотидов

Нуклеотиды входят в состав нуклеиновых кислот, кроме того, встречаются в клетке в свободном состоянии, выполняя энергетические и регуляторные функции.

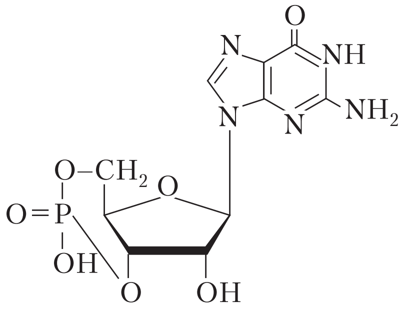
К наиболее важным из них относятся циклические нуклеотиды, аденозинтрифосфат (АТФ) и гуанозинтрифосфат (ГТФ).

16.5.1. Циклические нуклеотиды

Циклические нуклеотиды, к которым относятся 3′-,5′-циклоаденозин- и 3′-,5′-циклогуанозинмонофосфат, являются вторичными посредниками в действии полипептидных гормонов на метаболизм клетки



3′,5′-циклоаденозинмонофосфат

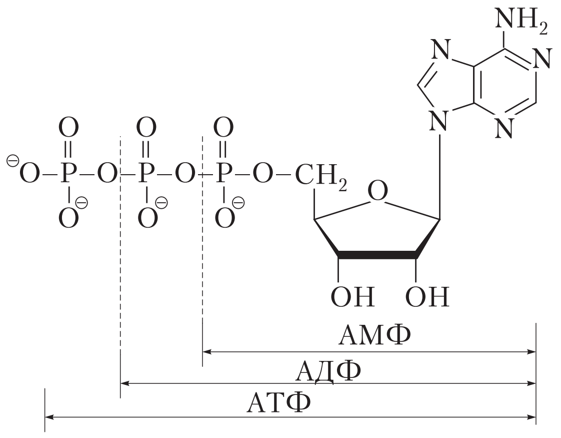


3′,5′-циклогуанозинмонофосфат

Они образуются из нуклеозидтрифосфатов путем формирования фосфодиэфирной связи между 3′- и 5′-атомами углерода пентозного цикла под действием ферментов аденилат- и гуанилатциклаз и вместе с соответствующими протеинкиназами участвуют в фосфорилировании внутриклеточных белков (ферментов), изменяя их конформацию и активность.

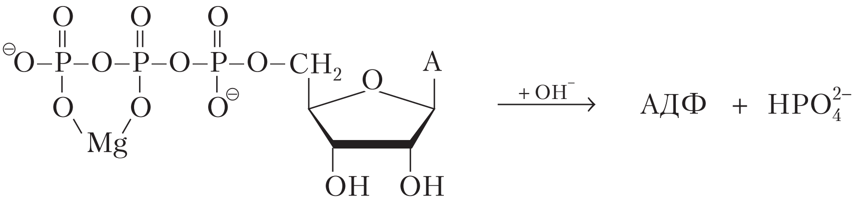
16.5.2. Нуклеозидполифосфаты. Никотинамидные коферменты

Во всех тканях организма человека содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. Особенно большое значение имеют: аденозинмоно-, аденозинди- и аденозинтрифосфаты, обозначаемые соответственно АМФ, АДФ и АТФ



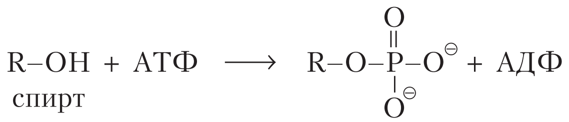
АТФ — это энергетический посредник в обмене веществ, универсальный донор и акцептор энергии. При гидролизе ангидридной (макроэргической) связи выделяется около 32 кДж/моль энергии, которая используется при транспорте ионов через мембраны, мышечных сокращениях, биосинтезе белков, НК и липидов.

При физиологических значениях рН (7,35) молекулы АТФ находятся в ионизированном состоянии и в клетке связываются с катионами двухвалентных металлов (Mg^{2+}, Ca^{2+}), что частично нейтрализует их общий отрицательный заряд и облегчает гидролиз АТФ под действием нуклеофилов, например гидроксил-иона.

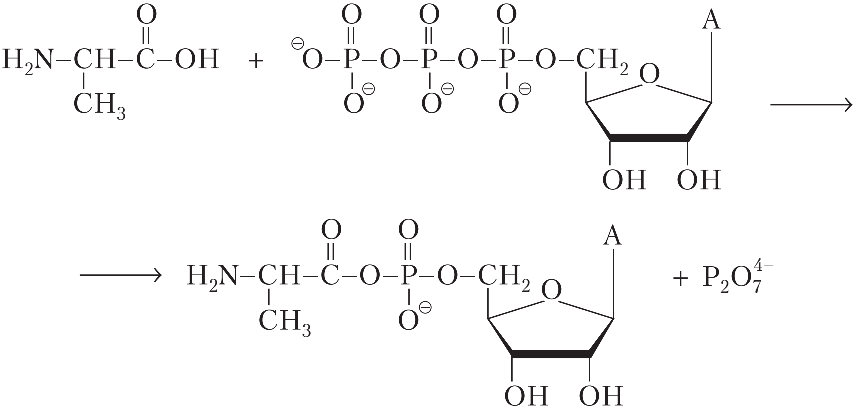


Кроме того, с участием АТФ и АДФ в организме осуществляется перенос фосфатных групп — ***реакции фосфорилирования***, происходящие с образованием сложноэфирных и ангидридных связей.

Образование сложноэфирных связей происходит в метаболизме углеводов при образовании 6-фосфат-α-*D*-глюкопиранозы, 1-фосфат-α-*D*-глюкопиранозы и 1,6-дифосфат-α-*D*-фруктофуранозы с участием АТФ по схеме



Образование ангидридных связей наблюдается в процессе активации аминокислот при биосинтезе белка:



аминоациладенилат

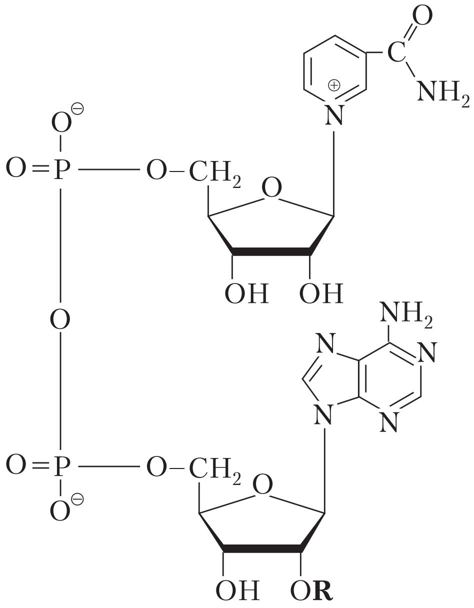
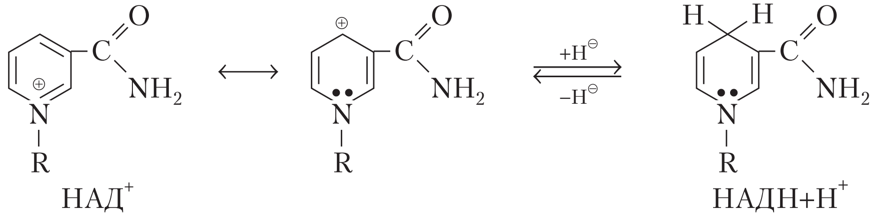


Рис. 16.2. Строение никотинамидадениндинуклеотида:
R = H–НАД$^+$; R = PO_3^{2-}–НАДФ$^+$

Нуклеозидная часть молекул нуклеозидфосфатов важна для узнавания и связывания с различными ферментами, использующими АТФ и ГТФ.

Никотинамидные коферменты имеют нуклеотидную природу и являются небелковой частью большого числа ферментов дегидрогеназ, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. Наиболее важные из них — никотинамидадениндинуклеотид (НАД; рис. 16.2) и его фосфат (НАДФ). Участвуя в окислительно-восстановительных реакциях, они сами могут существовать в окисленной (НАД$^+$, НАДФ$^+$) и восстановленной (НАДН+Н$^+$, НАДФН+Н$^+$) формах.

Структурным фрагментом, принимающим участие в окислительно-восстановительных процессах, служит никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона (НАД$^+$), который является акцептором гидрид-иона от субстрата



В результате данной реакции ароматический пиридиниевый катион переходит в неароматический 1,4-дигидропиридиновый цикл в составе НАДН+Н$^+$. Процессы с участием НАД$^+$ обратимы.

16.6. Первичная структура нуклеиновых кислот

Первичная структура нуклеиновых кислот — это линейная последовательность нуклеотидных звеньев, связанных ковалентными фосфодиэфирными связями в непрерывную цепь полинуклеотида.

Мононуклеотиды в структуре нуклеиновых кислот связаны друг с другом через остатки фосфорной кислоты, которые образуют две сложноэфирные (фосфодиэфирные) связи: с C'_3 предыдущего и C'_5 последующего нуклеотидного звена. Полимерная цепь НК состоит из чередующихся пентозных и фосфатных остатков, а гетероциклические основания являются «боковыми» группами, присоединенными к пентозным остаткам. Концы линейной (неразветвленной) полинуклеотидной цепи обозначают: 5′-конец (слева) и 3′-конец (справа). Запись цепи обычно начинают с 5′-конца. В этом случае общее направление образования фосфодиэфирных связей в цепи обозначается 5′→3′. На 5′-конце находится фосфатная группа, поэтому его сокращенно обозначают буквой «Р». На другом конце цепи в пентозном остатке сохраняется свободной гидроксильная группа у C'_3, поэтому этот конец цепи обозначают как ОН-конец. На рис. 16.3 приведено строение участка цепи ДНК, включающего четыре нуклеотида (А–С–G–Т).

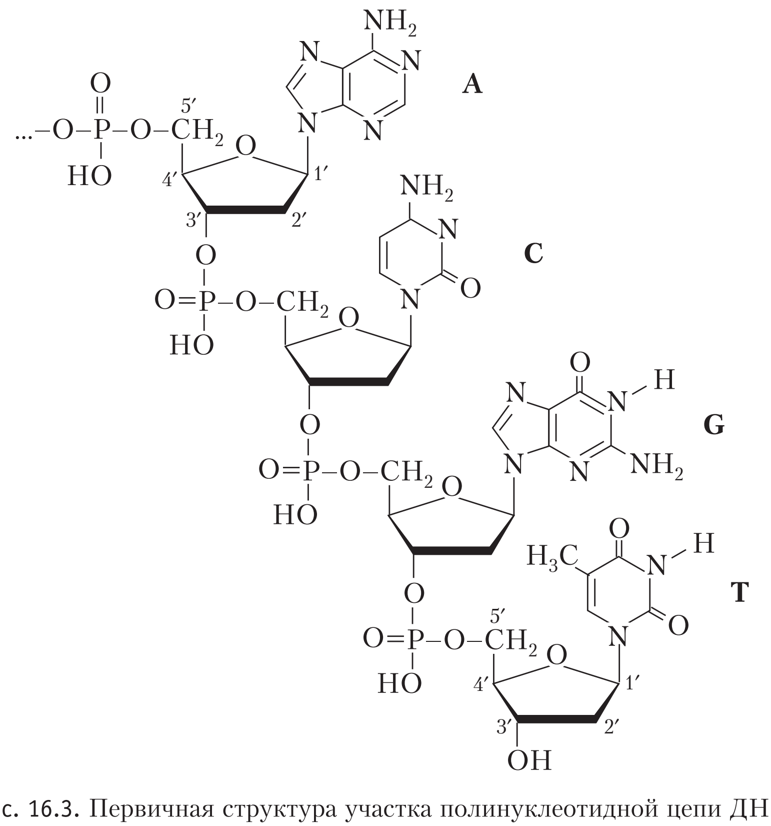


Рис. 16.3. Первичная структура участка полинуклеотидной цепи ДНК

Принцип построения цепи РНК такой же, как и у ДНК, с двумя исключениями: пентозным остатком в РНК является *D*-рибоза и в наборе гетероциклических оснований используется не тимин, а урацил.

16.7. Вторичная спиральная структура нуклеиновых кислот. Стэкинг-взаимодействия

В полинуклеотидной цепи отдельные мононуклеотиды связаны друг с другом фосфодиэфирными связями. Хотя в образовании связей между атомами кислорода и фосфора в фосфат-ионах, кроме δ-связей, имеются и π-связи, образованные электронами *d*-АО фосфора (до 30 %), однако вращение вокруг фосфатной связи –Р–О– возможно. Между торсионными углами, как в нуклеотидах, так и в полинуклеотидной цепи, имеются строгие корреляции, что позволяет молекуле НК существовать только в нескольких конформациях и придают остову значительную жесткость. В формировании и стабилизации жесткой спиралевидной вторичной структуры НК основную роль играют вертикальные взаимодействия между соседними основаниями, располагающимися друг над другом в виде стопок.

Этот тип взаимодействия соседних оснований получил название ***стэкинг-взаимодействия***. Решающими в реализации таких взаимодействий являются особенности строения азотистых оснований нуклеотидов. Благодаря плоскостной жесткой структуре полярные заместители одного основания ($–NH_2$, –N–, =O) «нависают» над ароматическим кольцом соседнего основания. Диполь, образовавшийся в одной группе атомов, приводит к поляризации *π*-электронной системы соседних атомов или групп атомов, индуцируя тем самым образование параллельно ориентированных диполей, которые притягиваются друг к другу. Поскольку азотистые основания обладают и собственным дипольным моментом, то лондоновские дисперсионные силы (обусловленные взаимодействием индуцированных диполей) и взаимодействие между постоянными диполями вместе дают весьма заметный эффект. В олиго- и полинуклеотидах стэкинг-взаимодействия между соседними основаниями приводят к формированию стабильной одноцепочечной правой спиральной структуры.

В водных растворах полинуклеотидов и НК в формировании стэкинг-взаимодействия участвуют и гидрофобные силы. Если растворенные молекулы агрегируют друг с другом, то суммарная поверхность контакта с раствором уменьшается. Это приводит к высвобождению молекул структурированной воды, к увеличению ее энтропии и к стабилизации агрегатов.

Стэкинг-взаимодействия стабилизируют спиральную структуру НК и способствуют преодолению сил электростатического отталкивания между отрицательно заряженными фосфатными группами. Эта энергия стабилизации может быть равна или даже превышать энергию связывания цепей водородными связями. Построение молекулярных моделей показывает, что именно в правой спирали взаимодействие между нуклеотидами оптимальное.

16.8. Виды РНК

Известно несколько видов клеточных РНК: транспортные (т-РНК), матричные (м-РНК), рибосомные (р-РНК), малые ядерные РНК (мя-РНК) и малые интерферирующие Si-РНК и др. Они различаются местоположением в клетке, составом и размерами, а также своими функциями. В составе нуклеопротеинов ядра и цитоплазмы обнаруживаются небольшие стабильные молекулы РНК. Кроме клеточных, существуют РНК, являющиеся геномами вирусов.

Транспортные РНК. На долю т-РНК приходится 10–20 % от суммы всех клеточных РНК; молекулярная масса т-РНК ~30 тыс. т-РНК состоит из одной полинуклеотидной цепи (включает 75–90 нуклеотидных звеньев), в которой встречаются не только четыре основных азотистых основания (А, Г, Ц, У), но и около 10 % минорных оснований (см. 16.1.1)

Основная роль т-РНК состоит в том, что они транспортируют аминокислоты к месту синтеза белка — в рибосомы. Число т-РНК превышает число α-аминокислот, участвующих в построении белков. Это обусловлено тем, что некоторые α-аминокислоты переносятся не одной, а несколькими т-РНК.

Вторичная структура, характерная для т-РНК, напоминает по форме клеверный лист (рис. 16.4).

Основной элемент вторичной структуры т-РНК — сравнительно короткие двойные спирали, образованные комплементарными участками одной и той же цепи, — стебли, в то время как другие участки остаются однотяжевыми, форми-

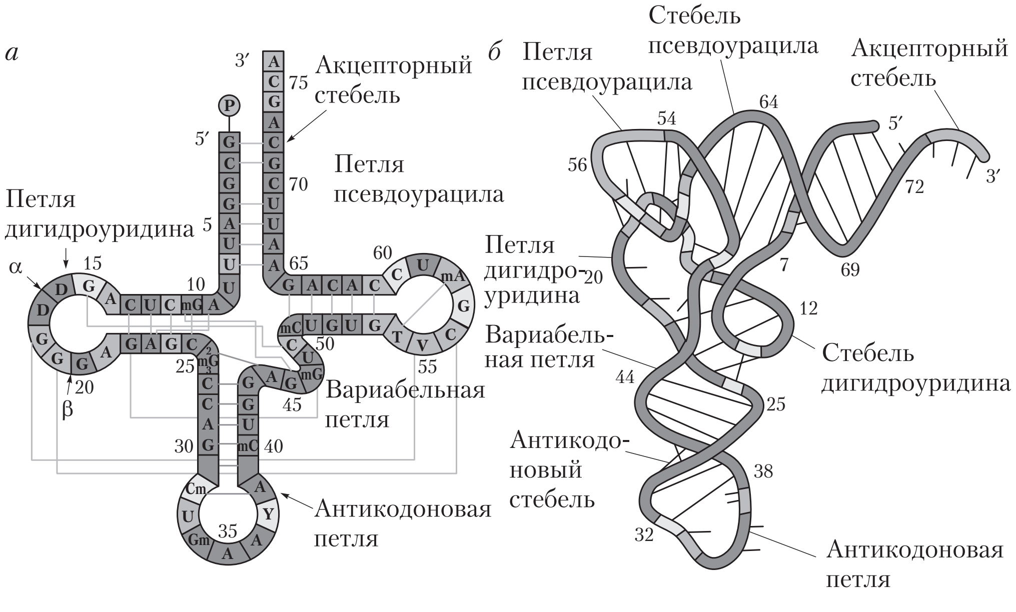


Рис. 16.4. Пространственная структура т-РНК:
а — вторичная структура; *б* — третичная структура

руя петли. Так, в структуре т-РНК имеются четыре стебля: акцепторный, антикодоновый, Д- и Т-стебли — и три петли. Стебли формируются там, где полинуклеотидная цепь образует комплементарные последовательности. Стебли заканчиваются петлями, кроме акцепторного.

Акцепторный стебель содержит 3′- и 5′-концы полинуклеотидной цепи. У всех т-РНК 5′-концевой участок заканчивается, как правило, остатком гуаниловой кислоты (G), 3′-концевой участок представлен конечным тринуклеотидом ССА. Именно к концевой 3′-гидроксильной группе аденилового нуклеотида т-РНК с помощью сложноэфирной связи присоединяется специфическая аминокислота.

Д- и *Т-стебли* названы так потому, что соответствующие петли содержат дигидроуридин (Д) и риботимидин (Т).

Антикодоновая петля включает специфический для каждой т-РНК тринуклеотид, называемый антикодоновым. Именно антикодоновым участком т-РНК, связанная с аминокислотой, узнает свой кодон в м-РНК в рибосомах. В результате формируется генетически запрограммированная первичная структура белка. В основе узнавания лежит также принцип комплементарности.

Рентгеноструктурные исследования кристаллов т-РНК показали, что она имеет и третичную структуру.

Матричная РНК. м-РНК составляют 3–4 % от общего количества клеточных РНК. Все представители этого класса служат переносчиками информации от гена на синтезируемый белок и определяют его аминокислотную последовательность. Это наиболее гетерогенный в отношении размеров и стабильности класс РНК.

м-РНК состоит из одной цепи, длина которой зависит от длины гена, с которого она транскрибируется. м-РНК имеет в своей полинуклеотидной последовательности как кодирующие последовательности — экзоны, так и некодирующие — интроны.

Все РНК, образующиеся в ядре, объединяются в класс гетерогенных РНК разных размеров. В ядре они подвергаются *процессингу* (посттранскрипционной модификации) — совокупности процессов в клетках эукариот, приводящих к превращению первичного транскрипта в зрелую РНК. Еще во время синтеза молекулы пре-м-РНК происходит процесс кэпирования.

Кэпирование представляет собой присоединение к 5′-концу транскрипта 7-метилгуанозина через необычный для РНК 5′,5′-трифосфатный мостик, а также метилирование остатков рибозы двух первых нуклеотидов (рис. 16.5). Кэпирование защищает 5′Р-конец первичного транскрипта от действия рибонуклеаз, специфически разрезающих фосфодиэфирные связи в направлении 5′→3′.

Далее происходит процесс созревания м-РНК, включающий в себя полиаденилирование 3′-ОН-конца м-РНК и сплайсинг. В процессе созревания «сырой» м-РНК участвуют специальные молекулярные комплексы (сплайсосомы) из мя-РНК и белков. Эти комплексы играют роль ферментов, которые ускоряют и контролируют правильное протекание химических реакций, сопровождающих созревание м-РНК.

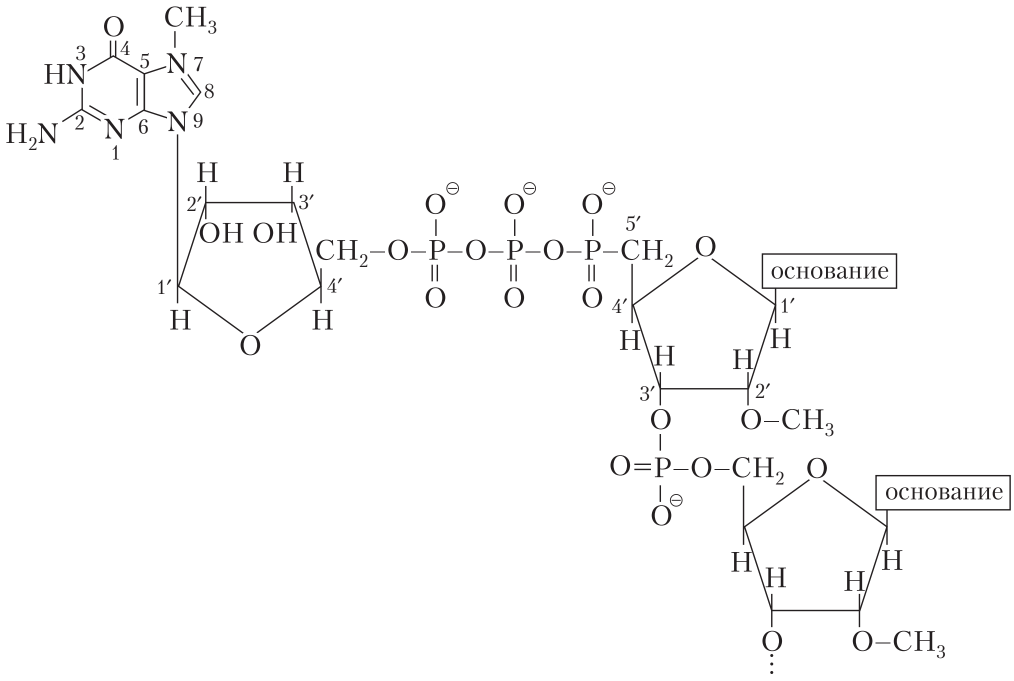


Рис. 16.5. Строение кэпа на 5′Р-конце м-РНК

Полиаденилирование заключается в ферментативном присоединении к 3′-концу транскрипта от 100 до 200 остатков адениловой кислоты. После полиаденилирования м-РНК подвергается сплайсингу, в ходе которого удаляются интроны (некодирующих последовательностей нуклеотидов), а экзоны (кодирующих последовательностей нуклеотидов) сшиваются в правильной последовательности. Созревшие м-РНК экспортируются в рибосомы, где служат матрицей для биосинтеза белка.

Рибосомные РНК. На долю р-РНК приходится 85–90 % от суммы всех клеточных РНК. Рибосомные РНК вместе с белками формируют рибосомы — цитоплазматические структуры, предназначенные для синтеза белка по м-РНК-матрице. Рибосомы поддерживают в функциональном состоянии многокомпонентную белок-синтезирующую систему, а также обеспечивают специфический контакт м-РНК и т-РНК, несущих α-аминокислоты, в результате которого и происходит трансляция нуклеотидной последовательности в аминокислотную последовательность белков. Рибосомы обладают каталитическими свойствами, образуя пептидную связь, а также регулируют собственный биогенез и ряд других метаболических процессов.

р-РНК входят в состав малой и большой субъединиц рибосом — клеточных органелл, непосредственно участвующих в биосинтезе белка (рис. 16.6).

У эукариот малая субъединица имеет коэффициент седиментации 40S (кроме р-РНК, содержит около 33 различных белков), большая — 60S (поряд-

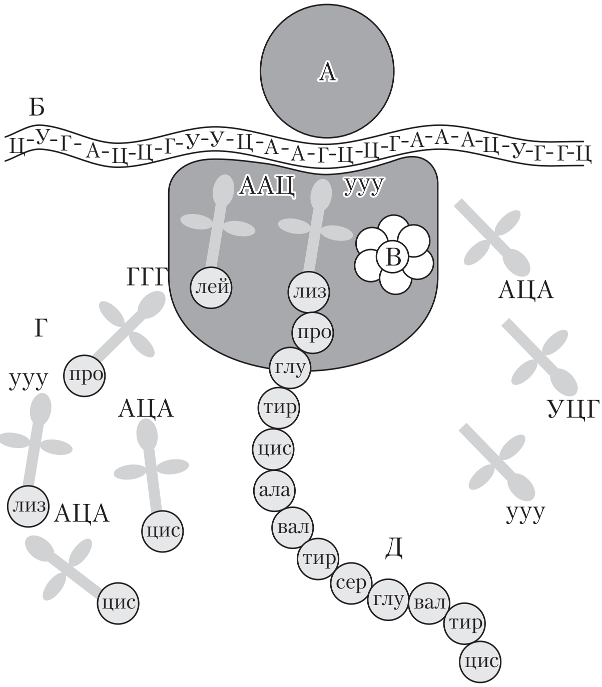


Рис. 16.6. Схема синтеза белка на рибосомах:
А — малая субъединица рибосомы; Б — м-РНК; В — белки-ферменты; Г — аминоацил т-РНК; Д — растущая полипептидная цепь; справа — свободные т-РНК

ка 50 белков). р-РНК имеют сильно спирализованную компактную структуру (рис. 16.7). Степень спирализации молекул р-РНК составляет 70–80 %.

Малые ядерные РНК. В класс мя-РНК объединяются сравнительно короткие молекулы РНК, локализующиеся в ядрах эукариотических клеток и вовлеченные в ряд процессов (сплайсинг, регуляция факторов транскрипции,

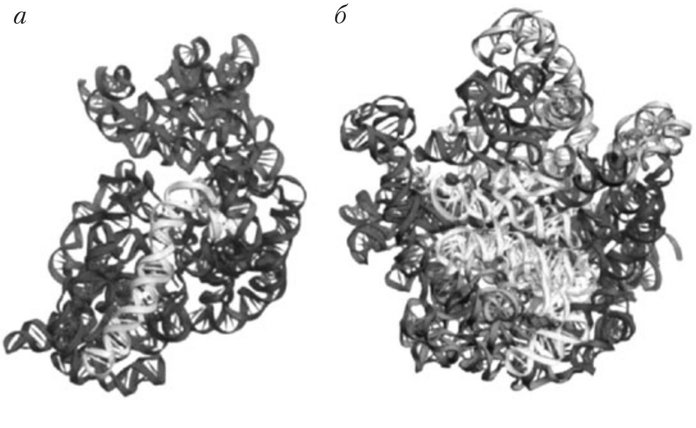


Рис. 16.7. Трехмерная структура малой (*а*) и большой (*б*) субъединиц р-РНК

поддержание теломер и др.). Размер мя-РНК варьирует от 100 до 300 нуклеотидов, а число их молекул, приходящихся на одну клетку, составляет более 100 тыс.

Si-РНК. В класс малых Si-РНК (от англ. small interfering — малые интерферирующие) включают молекулы, содержащие от 20 до 30 нуклеотидов. Особенностью этих молекул является то, что они, в отличие от большинства других клеточных РНК, состоящих всего из одной цепи нуклеотидов, являются двунитевыми.

Нуклеотиды противоположных цепей Si-РНК соединяются друг с другом по тем же принципам комплементарности, которые формируют двухцепочечные структуры ДНК в хромосомах. Кроме того, по концам каждой из цепей Si-РНК всегда остаются два неспаренных нуклеотида.

Si-РНК могут образовываться из искусственно вводимой в клетку двухцепочечной РНК (дц-РНК) или из предшественника, содержащего участок дц-РНК-шпильку (рис. 16.8).

Процесс РНК-интерференции начинается с действия фермента Dicer (эндонуклеаза), который разрезает длинные молекулы дц-РНК на короткие фрагменты — порядка 21–30 нуклеотидов, называемые Si-РНК. Одна из двух цепочек каждого фрагмента далее включается в состав РНК-белкового комплекса RISC (RNA-induced silencing complex). В результате активности RISC одноцепочечный фрагмент РНК соединяется с комплементарной последовательностью молекулы м-РНК и вызывает (при полной комплементарности) расщепление и деградацию

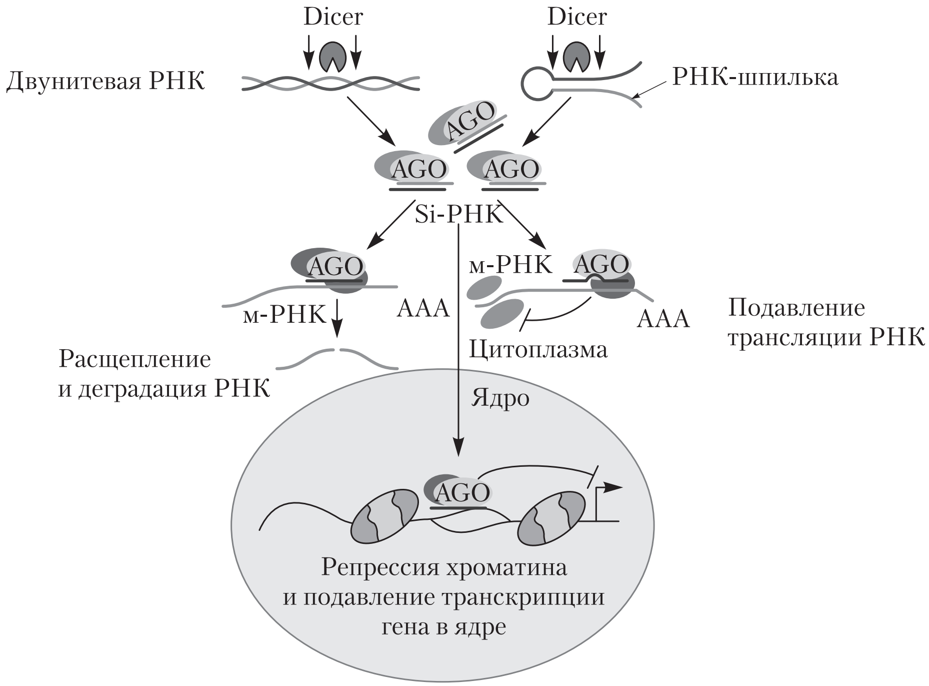


Рис. 16.8. Схема механизма образования и функционирования Si-РНК

м-РНК либо ингибирование трансляции (при неполной комплементарности). Si-РНК способны также вызывать репрессию хроматина и подавление транскрипции гена в ядре, связываясь с комплементарными участками новообразованного транскрипта.

Открытие Si-РНК и установление механизма их функционирования позволяет надеяться на возможное использование Si-РНК в генной инженерии для выяснения роли отдельных генов путем их «выключения» (нокаут генов), а также лечения ряда вирусных, эндокринных и других заболеваний.

16.9. Вторичная структура ДНК

Вторичная структура ДНК — это пространственная организация полинуклеотидных цепей в ее молекуле ДНК. Согласно модели Дж. Уотсона и Ф. Крика, молекула ДНК состоит из двух правозакрученных полинуклеотидных цепей, образующих двойную спираль; полинуклеотидные цепи антипараллельны друг другу, т.е. направления образования фосфодиэфирных связей в них противоположны: в одной цепи 5′–3′, в другой — 3′–5′. Обе цепи ДНК имеют строго определенное пространственное расположение, при котором азотистые основания находятся внутри, а фосфатные остатки и углеводные компоненты — снаружи двойной спирали.

Пуриновые и пиримидиновые основания нуклеотидных звеньев направлены внутрь двойной спирали. Между пуриновыми основаниями в структуре одной цепи и пиримидиновыми основаниями в нуклеотидной последовательности другой цепи образуются водородные связи. Основания, связанные водородными связями, составляют *комплементарные пары.*

Водородные связи между комплементарными основаниями — это один из видов взаимодействий, стабилизирующих двойную спираль. Такой вид взаимодействия называют поперечным в отличие от вертикального — стэкинг-взаимодействия (см. п. 16.6). Водородные связи $>NH\cdots O=C<$ образуются между аминогруппой (кислотный центр) одного основания и карбонильной группой (основный центр) другого, а также между амидным и имидным атомами азота $>NH\cdots N<$.

В основе комплементарности лежит *принцип максимума водородных связей* и соответственно прочность взаимодействия. Между гуанином (Г) и цитозином (Ц) образуются три водородные связи, а между аденином (А) и тимином (Т) — две (рис. 16.9), поэтому пара ГЦ связана прочнее и более компактная: ее геометрический размер составляет 1,08 нм, у пары АТ — 1,11 нм.

Водородные связи являются не единственными силами взаимодействия, возникающими в молекуле ДНК. Из-за большого числа фосфатных групп молекула ДНК имеет отрицательный заряд, т.е. представляет ***полианион***, поэтому с ней могут взаимодействовать положительно заряженные агенты, например белки гистоны, содержащие в боковых цепях большое количество положительно заряженных аминокислотных остатков аргинина и лизина.

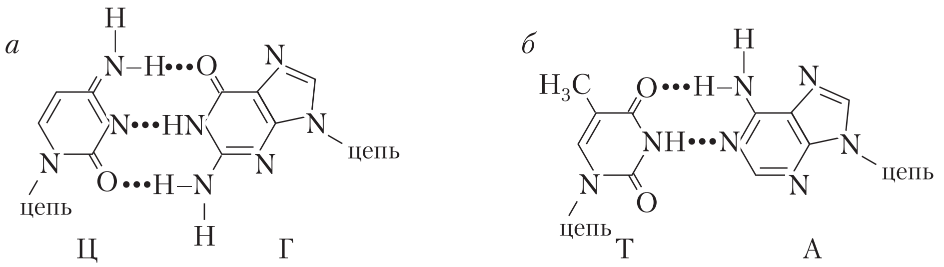


Рис. 16.9. Комплементарные пары азотистых оснований:
а — пара ГЦ; *б* — пара АТ

Спираль ДНК регулярная: один виток спирали, размер которого 3,4 нм, состоит из 10 нуклеотидов, расстояние между нуклеотидами — 0,3 нм; диаметр биспиральной структуры — 2,3 нм (рис. 16.10).

Комплементарность оснований лежит в основе закономерностей, которым подчиняется нуклеотидный состав ДНК различного происхождения. Эти закономерности, сформулированные Э. Чаргаффом, называются правилами Чаргаффа:

1) сумма пуриновых оснований равна сумме пиримидиновых оснований, т.е. А + Г = Ц + Т;

2) молярное содержание аденина равно молярному содержанию тимина (А = Т);

3) молярное содержание гуанина равно молекулярному содержанию цитозина (Г = Ц);

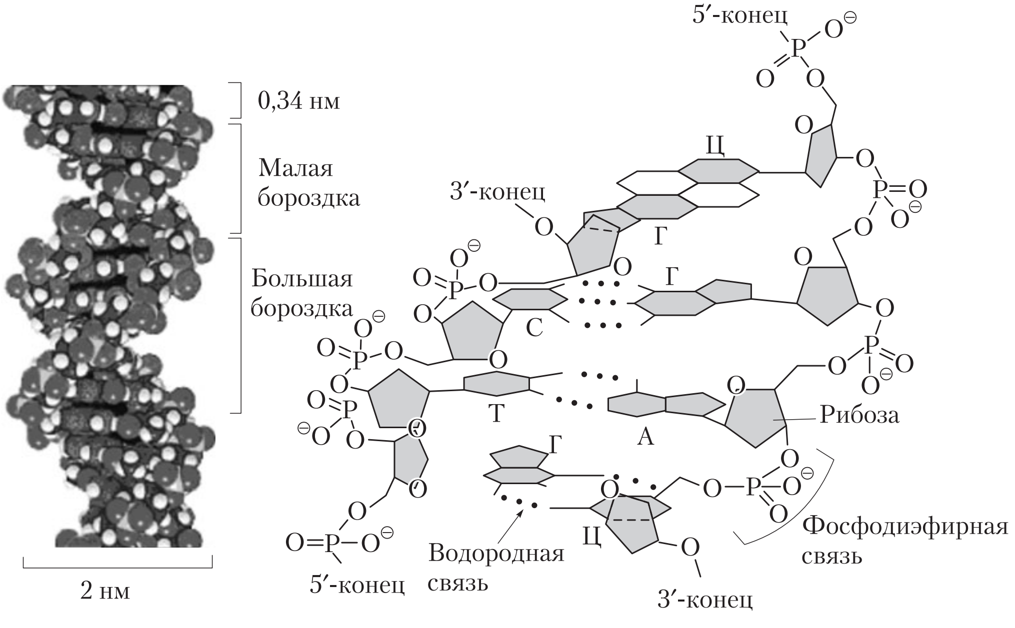


Рис. 16.10. Пространственная ориентация компонентов двойной спирали ДНК:
А, Г, Т, Ц — азотистые основания

4) ДНК разных биологических видов может отличаться по величине соотношения (Г + Ц)/(А + Т); для высших животных и растений это отношение обычно меньше единицы.

Все нуклеиновые кислоты способны образовывать ионные связи с катионами Mg^{2+} и Ca^{2+}, с положительно заряженными диаминами (спермин, спермидин), структурными белками гистонами и протаминами, а также с многочисленными регуляторными белками.

Конформационные формы ДНК. Конформации двойной спирали ДНК могут существенно различаться между собой, что зависит от трех основных процессов: изменения конформации остатков дезоксирибозы, изменения торсионных углов (вращение по σ-связям) между атомами, формирующими сахарофосфатный остов ДНК, и вращения по N-гликозидной связи.

Вследствие стерических причин пуриновые основания в составе пуриновых нуклеотидов в ДНК могут находиться как в *син*-, так и в *анти*-конформациях. В то же время пиримидиновые нуклеотиды присутствуют в ДНК только в виде более выгодных *анти*-конформеров.

Среди вторичных структур НК выделяют несколько форм, обозначаемых буквами латинского алфавита. Основные конформационные формы молекул ДНК — A, B, C, D, T, Z. Они различаются диаметром и шагом спирали, числом пар оснований в витке, углом наклона плоскости оснований по отношению к оси молекулы.

В-форма ДНК — наиболее типичная правозакрученная форма ДНК в процессе репликаций. Плоскости пар оснований перпендикулярны к оси спирали, один виток спирали содержит 10 пар оснований, его высота (шаг спирали) равна 3,46 нм, диаметр — 1,8 нм.

А-форма ДНК образуется из В-формы при уменьшении степени гидратации и предпочтительна для процессов транскрипций. Один виток А-формы ДНК содержит 11 пар оснований, шаг спирали равен 2,82 нм. Ось спирали проходит в стороне от пар оснований. Уменьшение расстояния между основаниями и большая компактность спирали обусловлены изменением конформации пентозного цикла.

Z-форма ДНК, в отличие от правозакрученных спиралей А- и В-форм, представляет собой левозакрученную спираль с характерным зигзагообразным строением. Повторяющейся единицей в ней является не мононуклеотид, а динуклеотид, чаще всего представленный чередующимися пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, например: Г и Ц.

Виток спирали Z-формы имеет 12 пар нуклеотидов, т.е. поворот пары нуклеотидов относительно предыдущей пары вокруг оси спирали равен 30°. Z-форма ДНК описана для синтетических двуспиральных полинуклеотидов, обогащенных гуанином и цитозином.

Описанные формы ДНК способны к взаимно обратимым переходам в зависимости от условий среды. Для любой конформации ДНК, кроме Z-формы, характерно наличие широкой и узкой бороздок на поверхности спирали, где располагаются регуляторные белки.

16.10. Структурная организация ДНК в клетках эукариот и прокариот

У всех живых организмов двуспиральные молекулы ДНК плотно упакованы с образованием сложных трехмерных структур. У эукариот наследственный материал хранится, в основном, в ядре клетки и представлен в интерфазе хроматином — особым образом организованном комплексе ДНК с белками и небольшим количеством РНК. При переходе клетки к митозу хроматин приобретает вид контрастных телец — хромосом. Совокупная длина всех 46 хромосом в метафазе составляет около 150 мкм. Это свидетельствует о том, что ДНК в комплексе с белками особым образом организована и компактизована в ядре.

Белки хроматина представлены в основном ***гистонами*** — простыми белками с молекулярной массой 14–20 тыс., богатыми остатками аргинина, лизина, а также глицина и цистеина. Во всех типах эукариотических клеток выделяют пять классов гистонов: Н1, Н2А, Н2В, Н3 и Н4, которые отличаются содержанием основных аминокислот. Благодаря основному характеру и способности ионизироваться в растворах, приобретая положительный заряд, гистоны взаимодействуют с кислотными группами ДНК. Другие, так называемые негистоновые белки представлены в клетке в меньшем количестве.

Согласно современным научным взглядам хроматин представляет собой спирализованные нити (комплекс ДНК с белками) с последовательно усложняющимися уровнями компактизации. Выделяют следующие уровни организации хроматина: нуклеосомная нить; хроматиновая фибрилла; интерфазная хромонема; метафазная хромосома.

Нуклеосомная нить. Нуклеосомная нить — это уровень организации хроматина, который обеспечивается четырьмя классами гистонов: Н2А, Н2В, Н3 и Н4. Гистоны образуют октамерный белковый комплекс, так называемый ***нуклеосомный кор*** (***сердцевину***), содержащий по две молекулы гистона каждого класса.

Вокруг нуклеосомного кора молекула ДНК, спирально накручиваясь, совершает около двух оборотов (1,75 оборота). При этом в контакте с каждым кором оказывается участок ДНК, состоящий примерно из 146 пар нуклеотидов. Такой комплекс гистонов с ДНК является структурной единицей хроматина и называется ***нуклеосомой*** (рис. 16.11). Диаметр нуклеосомы примерно 10 нм.

Свободные от контакта с гистоновыми октамерами участки ДНК называют связующими или *линкерными*. Длина линкерного участка может колебаться от 15 до 100 пар нуклеотидов в зависимости от типа клетки. Линкерные участки ДНК могут быть свободными либо связанными с гистоном Н1, который не только способствует компактизации нуклеосомной нити, но и может препятствовать транскрипции ряда генов. Сами гистоны могут подвергаться ковалентной модификации путем фосфорилирования, ацетилирования, метилирования и др. Такая модификация изменяет способность гистонов взаимодействовать с ДНК и тем самым является одним из механизмов регуляции транскрипции генов. В итоге накручивания ДНК на нуклеосомы возникает нуклеопротеиновая структура

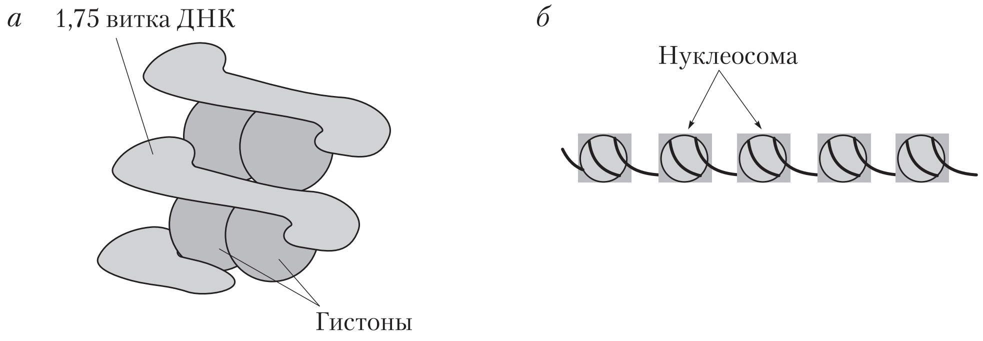


Рис. 16.11. Структура нуклеосомы (*а*) и линкерной последовательности (*б*)

в виде четок. В результате нуклеосомной организации хроматина двойная спираль ДНК диаметром 2,3 нм приобретает диаметр 10–11 нм и укорачивается примерно в 7 раз.

Хроматиновая фибрилла. Дальнейшую компактизацию нуклеосомной нити обеспечивает гистон Н1, который, соединяясь с линкерной ДНК и двумя соседними нуклеосомами, сближает их друг с другом, способствуя дальнейшей спирализации, скручиванию и укорочению нуклеосомной последовательности (рис. 16.12, *а*). При этом длина ДНК уменьшается в 40–60 раз (ее диаметр 20–30 нм, длина 1,2 мм).

Интерфазная хромонема. Этот уровень компактизации обусловлен укладкой хроматиновой фибриллы в петли (рис. 16.12, *б*), в образовании которых участвуют негистоновые белки, узнающие специфические нуклеотидные последовательности в ненуклеосомной ДНК и фиксирующие образовавшиеся петли. За счет формирования петель структура становится еще более компактной.

Участок ДНК, соответствующий одной петле, содержит от 20 до 80 тыс. пар нуклеотидов и, вероятно, представляет домен ДНК, соответствующий единице транскрипции. Диаметр петель может достигать 700 нм. В результате такой упаковки хроматиновая фибрилла преобразуется в структуру диаметром 100–200 нм и укорачивается еще в 10–20 раз.

Метафазная хромосома. Петли далее конденсируются путем сверхспирализации и образуют минидиски, которые укладываются в стопку, формируя компактную хромосому и обеспечивая 10-тысячекратную компактизацию молекулы ДНК (рис. 16.13):

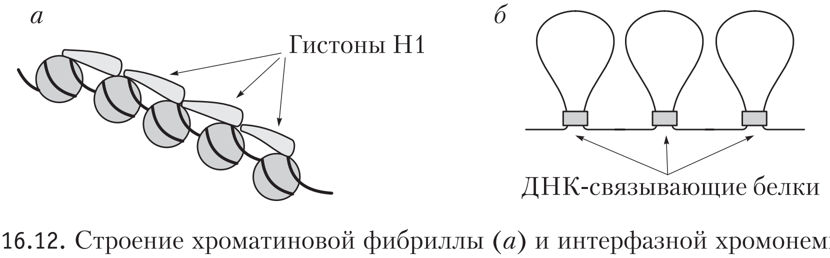


Рис. 16.12. Строение хроматиновой фибриллы (*а*) и интерфазной хромонемы (*б*)

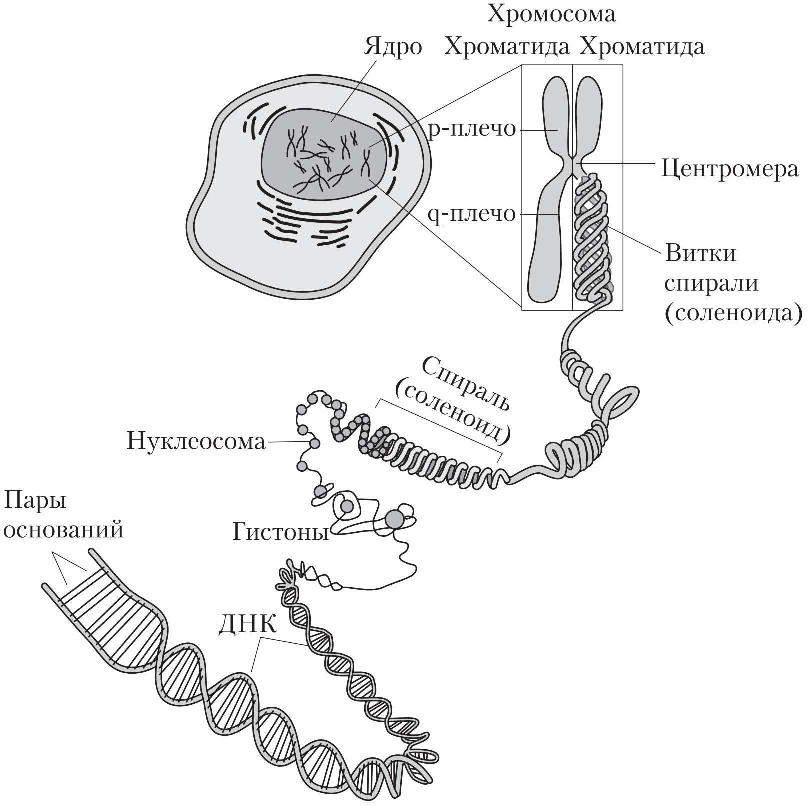


Рис. 16.13. Схема формирования хромосомы

Благодаря способности хроматина конденсироваться в ядре соматической клетки человека диаметром 4–5 мкм укладывается 46 молекул ДНК общей длиной около 2 м. При этом компактизированная ДНК должна быть доступна ферментам, участвующим в считывании генетической информации и процессе репликации.

У большинства прокариот наследственный материал представлен единственной молекулой ДНК, располагающейся в цитоплазме клетки и содержащей примерно $5 \cdot 10^6$ пар нуклеотидов. У прокариот не обнаружено гистонов и их ДНК образуют комплекс с негистоновыми белками. Этот комплекс имеет замкнутую кольцевую форму и организован в виде петель, образуя компактный нуклеоид, который сильно спирализован, но менее устойчив по сравнению с хроматином эукариот.

Суперспирализация необходима, прежде всего, для компактизации громадной молекулы ДНК в малом объеме клетки. Например, ДНК кишечной палочки имеет длину более 1 мм, в то время как длина самого микроорганизма не превышает 5 мкм. В процессе суперспирализации молекула ДНК приобретает и дополнительную энергию, которая в последующем облегчает ее расплетение, обеспечивает начало репликации и транскрипции.

В прокариотических клетках (бактериях) также содержатся плазмиды — небольшие кольцевые двухцепочечные молекулы ДНК, состоящие из нескольких тысяч пар нуклеотидов, которыми они могут обмениваться с другими бактериями. Эти генетические элементы являются автономными — они способны реплицироваться вне зависимости от репликации нуклеоида.

Кольцевые молекулы ДНК содержатся и в эукариотических клетках самореплицирующихся органоидов (например, митохондрий). Они невелики и кодируют лишь белки, необходимые для осуществления их автономных функций.

16.11. Денатурация, ренатурация и гибридизация

Двуспиральная структура нуклеиновых кислот стабильна в физиологических условиях (pH среды, близкое к нейтральному, температура 30–40 °C и в присутствии 0,15 M NaCl). При изменении pH, повышении температуры и добавлении некоторых веществ (например, мочевины) происходит разрыв слабых водородных связей между парами нуклеотидов и образование отдельных нуклеотидных цепей вместо двухцепочечной структуры ДНК или двуспиральных участков РНК. Этот процесс называется ***денатурацией*** или ***плавлением нуклеиновых кислот***.

В процессе плавления ДНК уменьшается вязкость раствора и увеличивается оптическая плотность.

Разрушенная двуспиральная структура в определенных условиях может быть восстановлена, по крайней мере, частично. Этот процесс называют ***ренатурацией***.

Ренатурация широко применяется для исследования структуры ДНК, в частности для изучения сходства и различий разнородных ДНК. Две ДНК из разных источников сначала денатурируют, а затем их смесь ренатурируют. При этом наряду с исходными нативными молекулами образуются гибридные молекулы, содержащие цепи из различных ДНК. Двухцепочечные участки образуются в областях гомологии исследуемых ДНК. Ренатурация в этом случае называется ***гибридизацией***. Исследование гибридных молекул под электронным микроскопом или электрофоретически позволяет определить в них положение одно- и двухцепочечных участков.

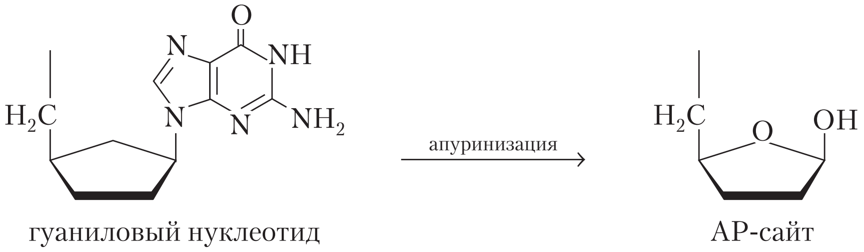
16.12. Нарушения, возникающие в ДНК под влиянием факторов окружающей среды

Благодаря своему устойчивому ароматическому характеру и направленности внутрь двойной спирали ДНК (гидрофобные взаимодействия и водородные связи между комплементарными основаниями) азотистые основания, последо-

вательность которых кодирует информацию, становятся менее доступными для повреждения.

Однако, несмотря на все особенности строения, ДНК постоянно подвергается химическим изменениям, как спонтанным, так и индуцируемым мутагенами и даже клеточными метаболитами. Еще одной причиной повреждения ДНК является воздействие радиации и УФ-излучения. Большинство изменений ДНК несовместимо с нормальным функционированием клеток: они либо приводят к вредным мутациям, либо блокируют репликацию ДНК и вызывают гибель клеток. Поэтому все клетки имеют специальные системы репарации ДНК.

Апуринизация и дезаминирование азотистых оснований. В ДНК сравнительно часто и спонтанно происходит потеря пуринов, или апуринизация, и дезаминирование азотистых оснований. Так, ДНК каждой клетки человеческого организма ежедневно теряет около 5 тыс. пуринов. Результатом апуринизации является АР-сайт (англ. apurinic-apyrimidinic) — дезоксирибоза, лишенная основания:



При дезаминировании, аденин превращается в гипоксантин, гуанин — в ксантин, цитозин — в урацил:

Наиболее существенные нарушения считывания информации происходят при дезаминировании цитозина и аденина: обе реакции после репликации приводят к мутациям. Чаще всего дезаминируется цитозин; в ДНК каждой клетки за день происходит около 100 таких событий. При дезаминировании азотистых оснований, содержащих аминогруппу, образуются основания, не характерные для ДНК. Это обстоятельство позволяет репаративной системе клетки узнавать продукт дезаминирования и удалять его. Очевидно, что именно поэтому в ДНК, в отличие от РНК, вместо урацила присутствует тимин: урацил неотличим от продукта спонтанного дезаминирования цитозина.

Алкилирование азотистых оснований. Многие вещества, обладающие канцерогенным действием, алкилируют (например, метилируют) основания ДНК. Наиболее частые продукты метилирования — O-6-метилгуанин, 7-метилгуанин, 3-метиладенин

гуанин O-6-метилгуанин

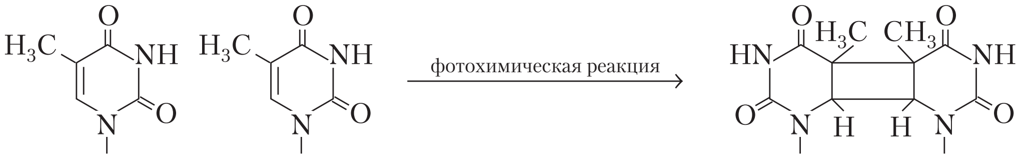
Образование O-6-метилгуанина мутагенно, а два других продукта делают более лабильной N-гликозидную связь и могут способствовать апуринизации.

Размыкание пуринового цикла. При ряде воздействий может происходить размыкание имидазольного цикла пуринового основания:

гуанин формамидопиримидин

Образующийся при этом формамидопиримидин создает затруднения для репликации ДНК.

Действие ультрафиолетового излучения. Основными нарушениями, возникающими под действием УФ-излучения, являются: насыщение двойных связей азотистых оснований, нарушение ароматичности и плоскостной структуры. При этом из двух соседних пиримидинов цепи ДНК образуются пиримидиновые димеры:



соседние тимины цепи ДНК тиминовый димер

Образование пиримидиновых димеров в структуре ДНК микроорганизмов, вирусов, простейших приводит к образованию сшивок между полинуклеотидными цепями, нарушению процессов транскрипции и гибели клеток. Облучение бактерицидными лампами (УФ-излучения в области 205–280 нм) используется для дезинфекции воздуха в операционных и больничных палатах, воды, хирур-

гического интрументария; активации фотополимеризации в терапевтической стоматологии. В губительное действие УФ-облучения определенный вклад вносит и изменение конформации и структуры белков, структуры мембран клеток микроорганизмов.

Мутагенное и онкогенное действие факторов внешней среды. Под действием ряда мутагенов, γ-облучения (облучение частицами высокой энергии) могут возникать ковалентные сшивки между цепями ДНК, двухцепочечные разрывы и т.д.

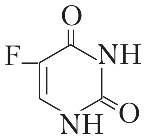
Ряд повреждений ДНК могут быть восстановлены под действием специальных репарирующих систем: нарушенный участок ДНК удаляется, а затем восстанавливается на матрице ненарушенной комплементарной цепи ДНК или другим способом.

В случае когда в процессе репарации ДНК вырезанный эндонуклеазами поврежденный участок восстанавливается с ошибками (например, в результате изменения первоначальной последовательности нуклеотидов) и, таким образом, передается в ряду клеточных поколений, то возникают мутации. Если такие структурные изменения происходят в протоонкогене (нуклеотидной последовательности ДНК, обусловливающей злокачественную трансформацию клетки), то это приводит к превращению протоонкогена в онкоген и синтезу мутантных регуляторных белков, осуществляющих отдельные стадии злокачественной трансформации клетки.

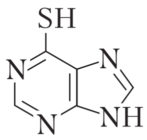
Возникновение онкогенных мутаций — стадия инициации канцерогенеза. Вызывающие канцерогенез агенты называются ***канцерогенами-инициаторами***. Дальнейшие изменения клетки на пути злокачественного превращения вызывают промоторы канцерогенеза, которые обусловливают нарушения межклеточных взаимодействий, клеточного обмена, приводят клетку в состояние фенотипически выраженной опухолевой трансформации и к развитию опухоли.

16.13. Лекарственные средства на основе модифицированных нуклеиновых оснований. Нуклеозиды-антибиотики

Для лечения злокачественных новообразований используют антиметаболиты оснований пиримидинового и пуринового рядов, по строению похожие на естественные метаболиты (нуклеиновые основания), но не идентичные им, например 5-фторурацил и 6-меркаптопурин:



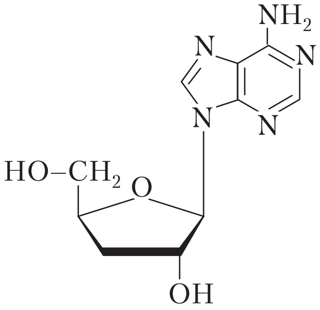
5-фторурацил



6-меркаптопурин

Антиметаболиты выступают в роли антагонистов урацила и пурина, нарушают синтез нуклеиновых кислот и тормозят рост злокачественной опухоли.

В клетках микроорганизмов, а также растительных и животных тканей содержатся некоторые нуклеозиды-антибиотики, которые похожи, но не идентичны обычным нуклеозидам, что позволяет им выступать в роли, антиметаболитов. Так, кордицепин, выделенный из грибов, является антиметаболитом аденозина и отличается от него только отсутствием 3′-OH-группы в углеводном остатке:



кордицепин

Встраиваясь в цепь нуклеиновых кислот, кордицепин не может обеспечить образование 3′-5′-фосфодиэфирных связей, поэтому синтез нуклеиновых кислот обрывается, что ведет к гибели микроорганизмов.

Таким образом, небольшая разница в строении, а иногда и в конфигурации атома углерода C_3 в углеводном остатке достаточна, чтобы соединение стало ингибитором синтеза нуклеиновых кислот. Это служит основой для создания новых лекарственных средств, действующих по принципу замещения метаболитов.

ГЛАВА 17. ЛИПИДЫ

Липиды (от греч. lipos — жир) характеризуются чрезвычайно богатым разнообразием структур биологически значимых соединений, представленных в живых организмах, являющихся производными высших жирных кислот и продуктами их метаболических превращений с преимущественным сохранением длины углеводородной цепи.

Липиды входят в состав всех животных, растительных организмов, микроорганизмов и некоторых вирусов. Общим свойством природных органических соединений этой группы является их гидрофобность. Липиды нерастворимы в воде, но хорошо растворяются в органических растворителях (диэтиловый эфир, гептан, ацетон, спирт, бензол, петролейный эфир и др.).

Особенностью строения липидов является также бифильность — присутствие в их молекулах полярных (гидрофильных) и неполярных (гидрофобных) структурных фрагментов, что обусловливает сродство липидов к молекулам как воды, так и неполярных соединений.

В состав липидов могут входить спирты, карбоновые кислоты, фосфорная кислота, углеводы, аминоспирты, аминокислоты.

17.1. Биологические функции липидов

По физиологическому значению липиды делятся на структурные, резервные и регуляторные.

Структурные липиды — это липиды, количество и состав которых в организме поддерживается на относительно постоянном уровне и, как правило, не зависит от характера питания и физической активности, но меняется в зависимости от пола, возраста, конституции, активности синтеза ДНК, состояния эндокринной системы. В комплексе с белками структурные липиды входят в состав биологических мембран клетки, внутриклеточных органелл (ядро, рибосомы, митохондрии и др.) и определяют их свойства и функции.

Резервные липиды — вещества, которые могут запасаться в организме в больших количествах и являются важнейшим энергетическим ресурсом и формой резервирования энергии. Молекулярная масса и состав резервных липидов непостоянны и зависят от режима питания и физического состояния организма. Резервные липиды представлены главным образом триацилглицеролами, которые откладываются преимущественно в подкожной жировой клетчатке (около 50 %) и брюшной полости (20–25 % в сальнике, около почек и других внутренних органов), значительно меньше их в мышцах (5–8 %). Общее количество резервных жиров в организме человека составляет 10–15 % от массы тела, а при ожирении может достигать 25–30 % и более.

К ***регуляторным липидам*** относятся жирорастворимые витамины и липиды, обладающие гормональной активностью.

Наиболее важные биологические функции липидов следующие:

- они являются компонентами биологических мембран;
- служат основной формой запасания энергии и углерода;
- могут быть предшественниками других важных биологически активных соединений (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, липоксины), а также ряда витаминов и гормонов;
- выполняют роль защитных барьеров, предохраняющих органы и ткани от физического, термического и электрического воздействий;
- входят в состав защитных оболочек клеток, предохраняющих от инфекций и излишней потери или накопления воды.

17.2. Классификация липидов

На основании общности химического строения липиды делят на две группы: липидные мономеры и многокомпонентные липиды. Группы, учитывая особенности строения соединений, разделены на классы.

Липидные мономеры включают:

- высшие углеводороды;
- высшие алифатические спирты, альдегиды, кетоны;
- жирные кислоты;
- высшие полиолы;
- высшие аминоспирты;
- изопреноиды и их производные.

Многокомпонентные липиды по химической структуре и продуктам гидролиза подразделяются на простые и сложные.

К *простым* относятся липиды, которые являются настоящими сложными эфирами высших карбоновых кислот и многоатомных или высших спиртов и при гидролизе образуют высшую карбоновую кислоту или ее соль и высший или многоатомный спирт. К ним относятся:

- воски;
- церамиды;
- триацилглицеролы (нейтральные жиры).

Сложными или *смешанными* называются липиды, при щелочном гидролизе которых образуется больше продуктов, чем при гидролизе простых липидов, т.е. не только многоатомные или высшие спирты, соли высших карбоновых кислот (мыла), но и остатки фосфорной и серной кислот, аминоспирты, углеводы, аминокислоты и другие соединения). К сложным относятся:

- диольные фосфолипиды;
- глицерофосфолипиды;
- сфингофосфолипиды;
- гликолипиды.

Исторически все липиды (простые и сложные) называли омыляемыми, так как при их щелочном гидролизе образуются мыла. Сами же высшие карбоновые

кислоты, высшие спирты, стерины и их производные, не способные подвергаться щелочному гидролизу, относили к неомыляемым липидам.

На основании общих физико-химических свойств липиды подразделяют на два класса — нейтральные и амфифильные. Кроме того, часто в отдельный класс выделяют жирорастворимые витамины, представителей которых можно отнести как к первому, так и ко второму классу.

К ***нейтральным*** липидам относятся ди- и триацилглицеролы, воски, каротиноиды и стероиды, которые хорошо растворимы в неполярных растворителях (*н*-алканы и бензол). В обычных условиях нейтральные липиды не способны к образованию в воде ламеллярных структур.

Амфифильные, или ***дифильные, липиды*** малорастворимы в неполярных растворителях (*н*-алканах, бензоле, тетрахлорметане). При небольших концентрациях в растворах они формируют мицеллы и бислойные структуры. Амфифильные свойства присущи фосфо- и гликолипидам, жирным кислотам и их солям, моноацилглицеролам, длинноцепочечным амидам.

Жирорастворимые витамины — это разнообразные по структуре соединения, в молекулах которых имеется небольшая полярная группа и длинная углеводородная цепь. Они хорошо встраиваются в мембраны. К жирорастворимым относят группы витаминов A, D, E, F, K, Q.

Для получения систематизированных представлений о структуре, свойствах, биологической роли и значении липидов целесообразно руководствоваться следующей классификацией липидов:

- ацилглицеролы (нейтральные жиры);
- диольные липиды;
- воски;
- фосфолипиды (глицеро- и сфингофосфолипиды);
- гликолипиды (гликозилдиацилглицериды, цереброзиды и др.);
- жирные кислоты;
- эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, простациклины, лейкотриены);
- стероиды (стеролы, стериды, стероидные гормоны, желчные кислоты, витамины группы D, кортикостероиды, стероидные гликозиды);
- терпены.

17.2.1. Высшие жирные карбоновые кислоты

Высшие жирные карбоновые кислоты с числом атомов углерода в молекуле больше 12 впервые были выделены из жиров, поэтому их назвали высшими жирными кислотами (ВЖК). Структурное многообразие липидов обусловлено присутствием в их составе различных жирных кислот. В настоящее время известно более 200 природных жирных кислот, отличающихся длиной углеродной цепи (табл. 17.1), числом и положением двойных связей (табл. 17.2; рис. 17.1).

Положение первой двойной связи в полиеновых ВЖК иногда указывают, считая от атома углерода концевой метильной группы или ω-атома углерода (ω-номенклатура). Например, линоленовая кислота может быть обозначена как C18:3 Δ9, 12, 15 или C18:3, ω-3 (см. рис. 17.1).

Таблица 17.1

Основные насыщенные высшие жирные кислоты липидов

Формула	Число атомов углерода	Тривиальное название	$T_{пл}$, °C
$CH_3(CH_2)_{10}$ COOH	12	Лауриновая	44
$CH_3(CH_2)_{12}$ COOH	14	Миристиновая	54
$CH_3(CH_2)_{14}$ COOH	16	Пальмитиновая	64
$CH_3(CH_2)_{16}$ COOH	18	Стеариновая	70
$CH_3(CH_2)_{18}$ COOH	20	Арахиновая	79
$CH_3(CH_2)_{20}$ COOH	22	Бегеновая	80
$CH_3(CH_2)_{22}$ COOH	24	Лигноцериновая	84

Таблица 17.2

Основные ненасыщенные высшие жирные кислоты липидов

Формула	Число атомов углерода	Тривиальное название	$T_{пл}$, °C
Моноеновые (одна двойная связь)			
$CH_3–(CH_2)_5–CH=CH–(CH_2)_7–COOH$	16	Пальмитоолеиновая	–0,5
$CH_3–(CH_2)_7–CH=CH–(CH_2)_7–COOH$	18	Олеиновая	14,0
$CH_3–(CH_2)_7–CH=CH–(CH_2)_{11}–COOH$	22	Эруковая	33,8
$CH_3–(CH_2)_7–CH=CH–(CH_2)_{13}–COOH$	22	Нервоновая	42,5
Полиеновые (две и больше двойные связи)			
$CH_3–(CH_2)_4–(CH=CH–CH_2)_2–(CH_2)_6–COOH$	18	Линолевая (ω-6)	–5
$CH_3–CH_2–(CH=CH–CH_2)_2–CH=CH–(CH_2)_7–COOH$	18	Линоленовая (ω-3)	–11
$CH_3–(CH_2)_3–(CH_2–CH=CH)_4–(CH_2)_3–COOH$	20	Арахидоновая (ω-6)	–50

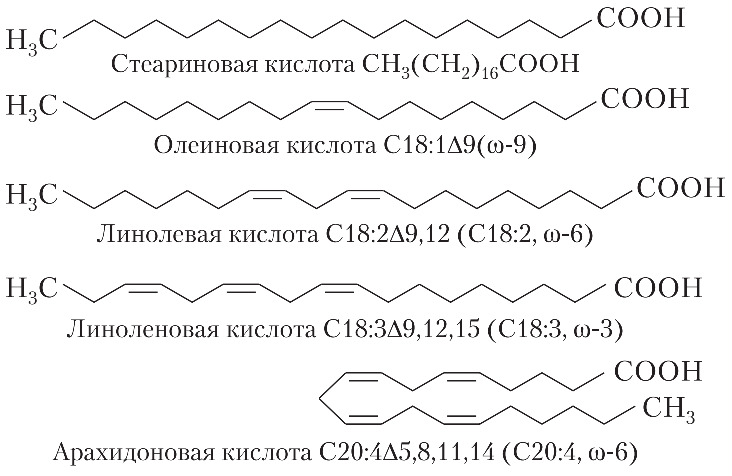


Рис. 17.1. Строение углеводородных цепей некоторых высших жирных кислот (обозначение Cn:1(2,3,4)Δm указывает, что ненасыщенная кислота содержит n атомов углерода и одну (2–4) двойную связь у m-го атома углерода, считая первым атом углерода карбоксильной группы)

Предельные (насыщенные) ВЖК при комнатной температуре, как правило, твердые вещества, нерастворимые в воде (начиная с C_{12}).

Наиболее часто в составе липидов животных и человека встречаются ненасыщенные высшие жирные кислоты, которые:

- имеют неразветвленную цепь углеродных атомов;
- четное число атомов углерода;
- в молекулах полиеновых ВЖК двойные связи несопряженные, т.е. разделены двумя σ-связями;
- природные непредельные высшие карбоновые кислоты в составе липидов имеют *цис*-конфигурацию двойной связи.

Цис-изомеры обладают большим запасом внутренней энергии и термодинамически менее стабильные, чем *транс*-изомеры. Наличие *цис*-двойных связей в непредельных кислотах ограничивает свободное вращение относительно двойной связи, что обусловливает жесткий изгиб углеродной цепи под углом приблизительно 30°. Это препятствует формированию упорядоченной структуры соседних с двойной связью остатков непредельных ВЖК, характерной для предельных кислот. В результате этого ван-дер-ваальсовы силы взаимодействия между остатками молекул непредельных кислот уменьшаются, а температуры их плавления ниже, чем у предельных ВЖК с таким же числом атомов углерода (см. табл. 17.1 и 17.2). По мере увеличения степени ненасыщенности ацильных остатков (при одинаковом количестве атомов углерода) липиды становятся более текучими, что играет важную роль при формировании клеточных мембран.

В организме животных и человека жирные кислоты легко синтезируются из углеводов. Исключение составляют *линолевая*, *линоленовая* и *арахидоновая* кислоты, которые относят к ***незаменимым***, или ***эссенциальным***, кислотам. Они не синтезируются в организме и должны поступать с пищей (витамины группы F).

Наиболее часто в природных жирах встречается пальмитиновая кислота (от 15 до 50 %) и олеиновая (до 30 %). Жирные кислоты с числом атомов углерода от 4 до 10, преимущественно масляная и капроновая, содержатся в липидах молока. Каприловой и каприновой кислот много в кокосовом масле, лауриновой — в лавровом масле, миристиновой — в арахисовом и соевом; линолевая и линоленовая кислоты — основной компонент растительных масел (льняного, конопляного, подсолнечного, хлопкового и др.). Стеариновая кислота в значительных количествах (25 % и более) входит в состав жиров животного происхождения (бараний, говяжий жиры) и кокосового масла. Арахидоновая кислота является предшественником группы простагландинов (см. п. 17.6.1).

17.2.2. Многоатомные и высшие спирты, входящие в состав липидов

Многоатомные спирты содержат в молекуле две (диолы), три и более гидроксильные группы (этандиол, пропандиол, глицерол, инозитол). Наиболее широко в структуре липидов представлен трехатомный спирт глицерол, или пропантриол-1,2,3.

Высшие спирты, входящие в состав восков, содержат углеродную цепь из 12 и более атомов углерода (табл. 17.3). К высшим относятся также сфингозин и холестерол.

Таблица 17.3

Высшие спирты, входящие в состав восков

Химическая формула	Число атомов углерода	Название	
		тривиальное	систематическое
$C_{12}H_{25}OH$	12	Лауриновый спирт	Додеканол-1
$C_{14}H_{29}OH$	14	Миристиновый спирт	Тетрадеканол-1
$C_{16}H_{33}OH$	16	Цетиловый спирт	Гексадеканол-1
$C_{18}H_{37}OH$	18	Стеариновый спирт	Октадеканол-1
$C_{20}H_{41}OH$	20	Арахиновый спирт	Эйкозанол-1
$C_{26}H_{53}OH$	26	Цериловый спирт	Гексакозанол-1
$C_{31}H_{63}OH$	31	Мирициловый спирт	Гентриаконтанол-1

Сфингозин (4-сфингенин) — двухатомный непредельный аминоспирт:

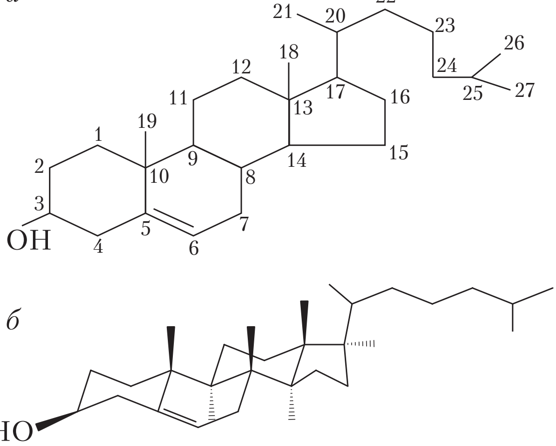
$$CH_3{-}(CH_2)_{12}{-}CH{=}CH{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}H}{-}CH_2OH$$

2-аминооктадецен-4-диол-1,3

Сфингозин обнаружен в составе липидов нервной ткани — церамидов и сфингомиелинов. В липидах этот спирт, как правило, имеет *транс*-конфигурацию.

Холестерин является одноатомным вторичным ненасыщенным спиртом占 стеранового ряда (относится к 5α-стероидам), в котором 3-β-ОН-группа занимает энергетически более выгодное экваториальное положение (рис. 17.2).

а



б

Рис. 17.2. Структурная (*а*) и стереохимическая (*б*) формулы холестерина

Холестерин в свободном состоянии или в виде эфиров с ВЖК входит в состав хиломикронов, липопротеинов, липидного бислоя биологических мембран.

17.3. Простые липиды

К простым липидам относят сложные эфиры карбоновых (жирных) кислот и спиртов — воски, церамиды, триацилглицеролы (нейтральные жиры) и жирные кислоты.

17.3.1. Воски

Воски — название группы гидрофобных соединений преимущественно природного (растительного и животного) происхождения, которые по свойствам близки к пчелиному воску. Представляют собой пластичные, легко размягчающиеся при нагревании продукты, большинство из которых плавится в интервале температур 40–90 °С. Воски не смачиваются водой, водонепроницаемы, обладают низкой электрической проводимостью, горючи. По химической природе большинство природных восков являются сложными эфирами одноосновных насыщенных высших карбоновых кислот и высших одноатомных спиртов. В их составе присутствуют также свободные ВЖК и высшие спирты, а также небольшое количество высших углеводородов, красящих и душистых веществ.

Основная роль восков сводится к образованию защитных покрытий. Восковое покрытие листьев и плодов растений защищает их от излишней потери влаги и снижает возможность попадания возбудителей инфекций. Перья птиц, кожа животных и человека имеют восковое водоотталкивающее покрытие. Представителями восков являются пчелиный воск, спермацет, ланолин, пальмовый (например, карнаубский) воск.

В пчелином воске преобладает ***мирицилпальмитат*** — эфир мирицилового спирта и пальмитиновой кислоты:

$$CH_3{-}(CH_2)_{14}{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}O{-}CH_2{-}(CH_2)_{29}{-}CH_3$$

Для пчелиного воска характерно высокое содержание свободных жирных кислот (до 13,5 %) и углеводородов (до 12,5 %). Наличие углеводородов придает воску высокую химическую устойчивость. Так, восковая живопись древних египтян сохранилась до наших дней.

Цетилпальмитат — цетиловый эфир пальмитиновой кислоты — главный компонент (98 %) спермацета — жироподобного вещества, содержащегося (вме-

сте со спермацетовым маслом) в костных черепных углублениях некоторых видов китов, особенно кашалотов

$$CH_3{-}(CH_2)_{14}{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}O{-}CH_2{-}(CH_2)_{14}{-}CH_3$$

цетилпальмитат

При гидрировании спермацетового масла также получают воск. Его используют для приготовления различных мазей.

Еще одним представителем животных восков является ***ланолин***, или шерстяной воск, вырабатываемый кожными железами овец и покрывающий шерсть. В состав ланолина входят: сложные эфиры высших карбоновых кислот и высших спиртов, в том числе ланолинового — $C_{11}H_{21}CH_2OH$; жирные кислоты (12–40 %); высшие спирты (44–45 %); углеводороды (14–18 %); стерины (10 %).

Из промывных вод овечьей шерсти или экстракта (экстракция органическими растворителями) после обработки их щелочами и отбеливания окислителями получают очищенный воск — ланолин.

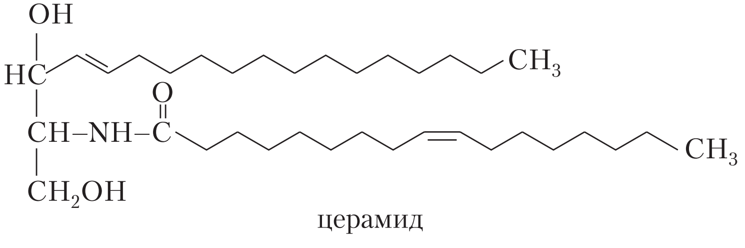
Ланолин образует устойчивую эмульсию с водой, взятой в количестве, превышающем количество ланолина в 1,8–2,0 раза. Широко используется для приготовления медицинских мазей и кремов.

Представителем растительных пальмовых восков является ***карнаубский воск*** (воск бразильской пальмы), покрывающий листья растения и препятствующий его обезвоживанию. Пальмовые воски состоят в основном из сложных эфиров триаконтилового спирта (C_{30}) и тетра- (C_{24}) или гексакозановой (C_{26}) кислоты.

Воски являются нормальными метаболитами и некоторых микроорганизмов.

17.3.2. Церамиды

К простым липидам относятся церамиды, или N-ацилсфингозины, которые представляют собой N-ацилированные производные высшего спирта сфингозина. Структурная формула церамида



церамид

Ацильная группа церамидов чаще всего представляет остаток высшей насыщенной или моноеновой карбоновой кислоты.

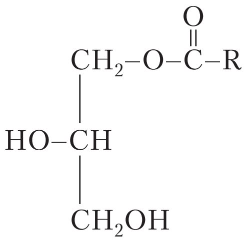
Церамиды встречаются в природе как в свободном виде (в липидах печени, селезенки, эритроцитов), так и в виде структурного компонента сфинголипидов. Они могут образовываться при ацилировании сфингозина и при ферментативном гидролизе сфинголипидов.

Церамиды являются сигнальными молекулами, участвующими в росте и развитии нейронов, клеточной пролиферации и апоптозе. Их добавляют в состав мазей и кремов для восстановления поверхностного слоя кожи, улучшения ее регенерации и повышения упругости.

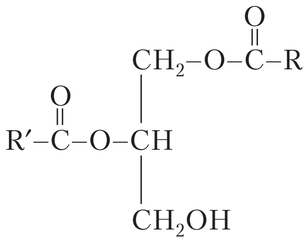
17.3.3. Триацилглицеролы

Триацилглицеролы являются сложными эфирами трехатомного спирта глицерола и высших жирных кислот. Их называют также нейтральными жирами, так как не содержат способных к ионизации групп.

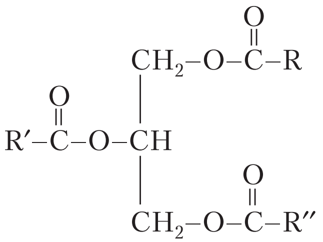
В зависимости от числа этерифицированных гидроксильных групп глицерола различают моно-, ди- и триацилглицеролы:



моноацилглицерол

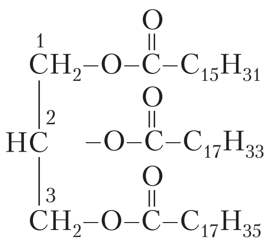


1, 2-диацилглицерол



триацилглицерол

Названия триацилглицеролов по номенклатуре ИЮПАК образуются путем добавления суффикса ***-оил*** к названию соответствующего ацильного остатка высшей жирной кислоты, место которого в углеродной цепи многоатомного спирта указывается цифрой, и окончания — ***глицерол***, например



1-пальмитоил-2-олеоил-3-стеароилглицерол

Простые триацилглицеролы содержат остатки одной высшей карбоновой кислоты, *смешанные* — разных кислот, например: 1,2,3-тристеароилглицерол —

это простой триацилглицерол, а 2-олеоил-1-пальмитоил-3-стеароилглицерол — смешанный.

Природные жиры представляют сложную смесь *L*-триацилглицеролов (преимущественно смешанных).

Триацилглицеролы животного происхождения, в которых преобладают остатки насыщенных ВЖК, — твердые вещества (кроме рыбьего жира), триацилглицеролы растительного происхождения, содержащие в основном остатки непредельных ВЖК, являются жидкостями (кроме пальмового масла), поэтому их называют ***маслами***.

Свойства масел определяются составом ВЖК, входящих в их структуру. По способности к высыханию на воздухе масла подразделяют на высыхающие, полувысыхающие и невысыхающие.

Высыхающие масла (льняное и конопляное) содержат большое количество триацилглицеролов линоленовой кислоты, *полувысыхающие* (подсолнечное, кукурузное, хлопковое, соевое, арахисовое) — линолевой и олеиновой кислот, *невысыхающие* (оливковое, миндальное, касторовое) — олеиновой, рицинолевой (содержится в касторовом масле) и предельных кислот. Рицинолевая кислота — это гидроксипроизводная олеиновой кислоты

$$CH_3{-}(CH_2)_5{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}H}{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_7{-}COOH$$

Жиры животного происхождения более разнообразны по набору высших жирных кислот и содержат в основном предельные кислоты. Наиболее насыщен бараний жир, который практически не содержит незаменимых кислот, молочный и свиной жир содержат арахидоновую кислоту, необходимую для биосинтеза простагландинов.

Особое место занимает ***рыбий жир***, в состав которого входят (до 10 %) полиеновые кислоты: клупанодоновая (докозапентаеновая, С22:5Δ7,10,13,16,19) и цервоновая (докозагексаеновая, С22:6Δ4,7,10,13,16,19), необходимые для образования фосфоацилглицеролов нервной системы.

Триацилглицеролы разных органов человека различаются по составу. Так, в подкожной жировой клетчатке больше насыщенных, в жирах печени — ненасыщенных жирных кислот.

Для количественной и качественной характеристики природных жиров часто используют такие показатели, как иодное число, кислотное число, число омыления и эфирное число.

Иодное число — количество иода (в граммах), которое способно связаться со 100 г жира. Иодное число характеризует степень непредельности ВЖК данного жира и его значение варьирует в широких пределах: от 80 (оливковое масло) до 180 (льняное):

Кислотное число — количество гидроксида калия (в миллиграммах), пошедшее на нейтрализацию свободных ВЖК, содержащихся в 1 г жира. Кислотное

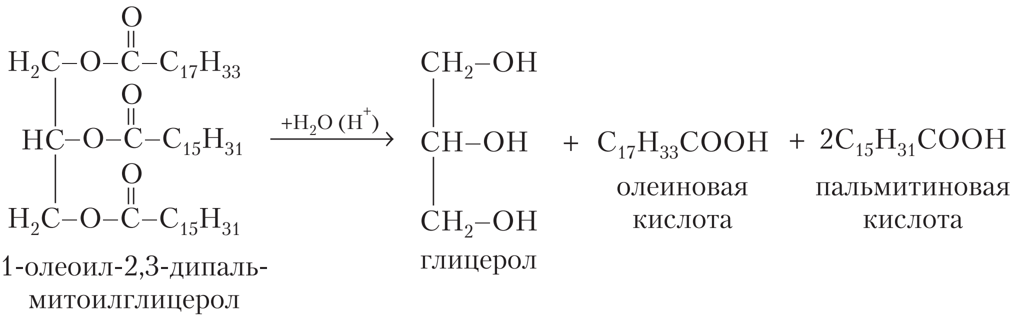
число характеризует качество жира. Более качественным является жир с меньшим кислотным числом.

Число омыления — количество гидроксида калия (в миллиграммах), необходимое для нейтрализации всех ВЖК (свободных и связанных) после омыления (гидролиза) 1 г жира.

Эфирное число — количество гидроксида калия (в миллиграммах), необходимое для нейтрализации жирных кислот, которые образуются при омылении 1 г жира. Эфирное число рассчитывают как разность между числом омыления и кислотным числом данного жира.

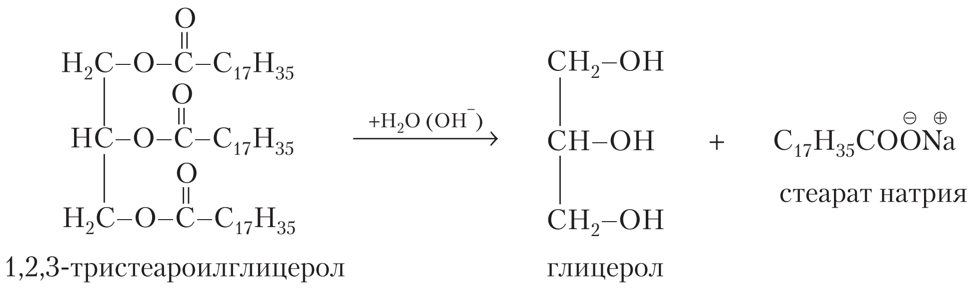
Химические свойства триацилглицеролов. Химические свойства нейтральных жиров определяются наличием электрофильного центра в составе сложноэфирной группировки и нуклеофильных двойных связей в радикалах ненасыщенных высших жирных кислот. По электрофильным центрам они вступают в реакции гидролиза (S_N), по нуклеофильным — в реакции электрофильного присоединения (A_E).

Кислотный гидролиз триацилглицеролов проводят при нагревании с водой в присутствии минеральных кислот:



Гидролиз протекает по механизму S_N, а в организме человека — под действием ферментов липаз.

Щелочной гидролиз триацилглицеролов, или омыление, приводит к образованию глицерола и солей высших жирных кислот, которые называют мылами:



Калиевые соли ВЖК — это жидкие мыла, натриевые — твердые мыла. Являясь солями слабых кислот и сильных оснований, мыла частично гидролизуются

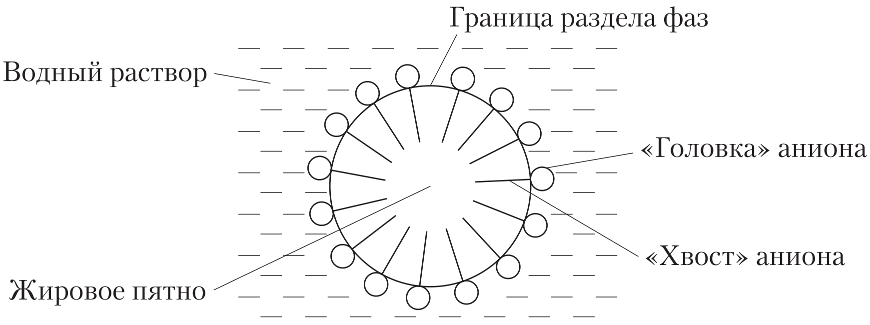


Рис. 17.3. Схема адсорбции частиц мыла (ПАВ) на пятне жирового загрязнения

в воде по аниону, поэтому их растворы имеют щелочную реакцию. Анионы ВЖК — это дифильные частицы, так как содержат гидрофобный углеводородный «хвост» и полярную заряженную «головку», поэтому мыла являются ПВА — поверхностно-активными веществами и, в частности, моющими средствами.

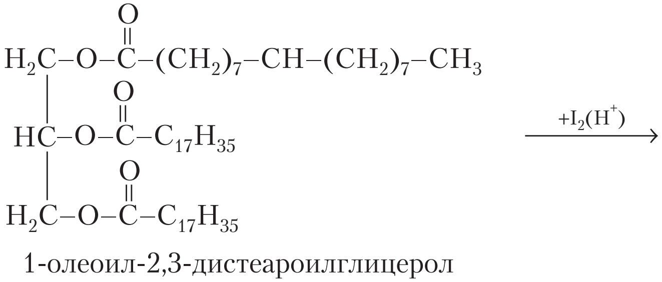
Моющее действие мыл объясняется способностью их анионов в водном растворе выстраиваться на границе раздела фаз: полярной частью к воде, а гидрофобным «хвостом» — к капельке жирового загрязнения на поверхности ткани (рис. 17.3). Окружая жировое загрязнение, делая его растворимым в воде и уменьшая межфазное поверхностное натяжение, мыла способствуют удалению загрязнения с поверхности ткани.

Обычные мыла являются анионными, однако есть и катионные мыла — четвертичные соли аммония

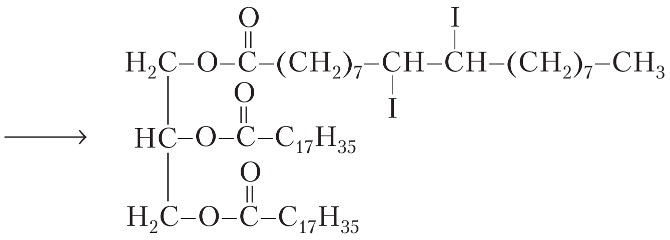
$$\left[\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ R{-}N{-}CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}\right]^{+} Cl^{-}$$

В таких молекулах один из заместителей — длинноцепочечный углеводородный радикал R — выступает в роли гидрофобного «хвоста».

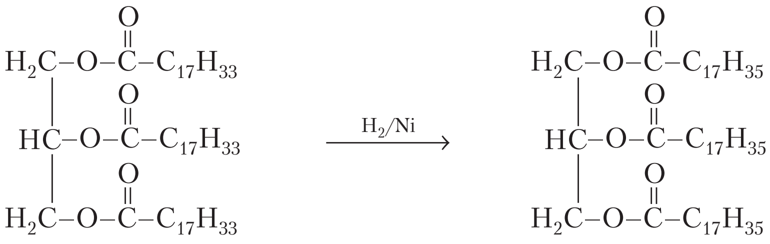
Триацилглицеролы, содержащие остатки непредельных ВЖК, вступают в ***реакции присоединения*** водорода, галогенов, галогеноводородов и воды в кислой среде. Например, присоединение иода:



1-олеоил-2,3-дистеароилглицерол



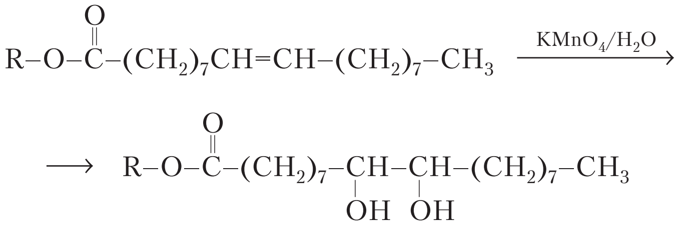
Присоединение водорода — гидрогенизация — приводит к превращению жидких растительных масел в твердые жиры:



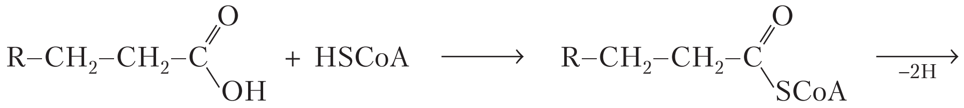
1, 2, 3-триолеоилглицерол 1, 2, 3-тристеароилглицерол

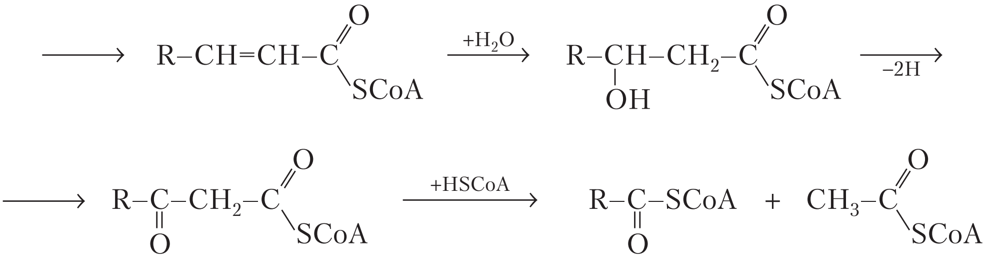
Гидрогенизацию проводят при температуре 160–200 °С, повышенном давлении (2–15 атм) и в присутствии никелевых или платиновых катализаторов. Таким способом получают маргарин — эмульсию гидрогенизированного растительного масла в молоке с различными вкусовыми добавками.

Нейтральные жиры с остатками ненасыщенных жирных кислот в мягких условиях ***окисляются*** водным раствором $KMnO_4$, образуя гликоли:



В организме человека протекает ферментативное, или β-окисление высших жирных кислот, которое является существенным источником энергии. ВЖК участвуют в этом процессе в активированной форме — в виде производных кофермента А, содержащего концевую SH-группу (HS-CoA):





включается в новый цикл ацетил-CoA

Название «β-окисление» процесс получил потому, что после α,β-дегидрирования стадии гидратации и последующего окисления приводят к образованию β-оксокислот. В организме животных и человека (подкожной жировой клетчатке, жировой ткани) присутствуют в основном смешанные жиры с преобладанием ацильных остатков ненасыщенных жирных кислот.

Биологическое значение триацилглицеролов. В организме животных и человека триацилглицеролы выполняют три основные функции:

❒ в жировой ткани они образуют так называемые жировые отложения, представляющие собой форму запасания энергии и углерода; являются также источником эндогенной воды. Поскольку основная масса углерода находится в ацильных группах, триацилглицеролы можно рассматривать как форму хранения жирных кислот;

❒ в составе липопротеиновых частиц (например, хиломикронов) жирные кислоты, усвоенные в виде триацилглицеролов, переносятся по лимфатической системе и кровеносному руслу, распределяясь по организму животного и человека;

❒ триацилглицеролы жировых отложений обеспечивают физическую защиту и терморегуляцию различных органов тела.

17.4. Сложные липиды

Сложные липиды имеют амфифильную природу и выполняют в основном структурную функцию, участвуя в формировании липидного бислоя биологических мембран. Несмотря на структурное многообразие, липиды биологических мембран построены по единому принципу.

В состав молекул липидов входят, с одной стороны, длинные углеводородные остатки (два гидрофобных «хвоста»), а с другой — полярные гидрофильные группы (полярные «головки»). Следовательно, их молекулы обладают амфифильными свойствами, поэтому в системе липид—вода происходит самопроизвольное образование мицелл или липидных слоев (агрегатов). При этом гидрофобные участки молекул, стремясь попасть в неводную фазу, образуют сплошные

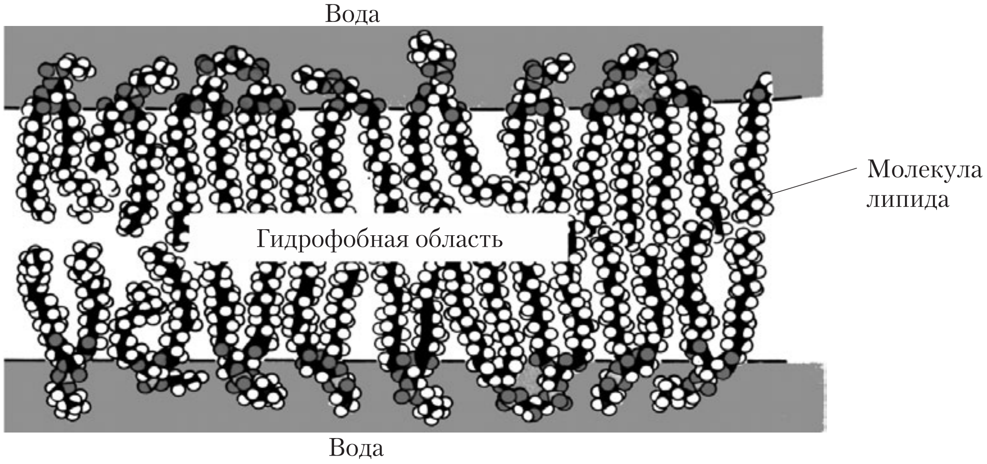


Рис. 17.4. Схема построения мембранных липидных структур

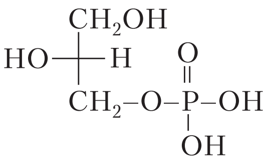
неполярные (гидрофобные) области (рис. 17.4), участвуя в гидрофобном взаимодействии, а полярные группы обращаются в сторону воды. В качестве соединительного звена между гидрофобной и гидрофильной областями молекул обычно находятся многоатомные алифатические спирты: глицерол или сфингозин.

17.4.1. Фосфолипиды

В группу фосфолипидов включают сложные липиды, построенные на основе глицерола и фосфорной кислоты — глицерофосфолипиды, а также липиды на основе сфингозина — сфинголипиды.

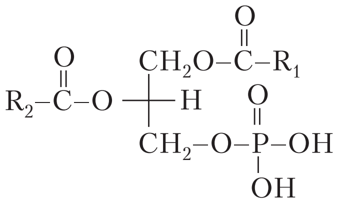
Глицерофосфолипиды. Глицерофосфолипиды, или фосфоацилглицеролы — производные глицеро-3-фосфорной кислоты (глицерофосфата), которая образуется при замещении одной из первичных гидроксильных групп глицерина остатком фосфорной кислоты.

Молекула глицеро-3-фосфорной кислоты содержит один асимметрический атом углерода, поэтому может существовать в виде *D*- или *L*-стереоизомеров. Изомер глицерофосфорной кислоты, присутствующий в природных глицерофосфолипидах, относится к *L*-ряду



L-глицеро-3-фосфорная кислота

Продукт этерификации *L*-глицеро-3-фосфорной кислоты, включающий остатки ВЖК, называется *L*-фосфатидной кислотой



L-фосфатидная кислота

L-Фосфатидная кислота найдена во многих тканях животных, в растениях, а также в составе микроорганизмов. Хотя содержание фосфатидной кислоты в них, как правило, невелико (1–5 % от общего количества фосфолипидов), она играет существенную роль как предшественник биосинтеза глицерофосфолипидов.

Фосфоацилглицеролы образуются в реакции этерификации с участием фосфатной группы фосфатидата и гидроксильной группы таких соединений, как серин, этаноламин, холин, инозитол, глицерол, фосфатидилглицерол и др.

Обычно в положении C_1 глицериновой цепи у глицерофосфолипидов находится остаток насыщенной, в положении C_2 — остаток ненасыщенной высшей жирной кислоты. Радикалы ВЖК с 16–22 атомами углерода представляют гидрофобную часть фосфатидов (рис. 17.5).

Гидрофильная часть молекулы (полярная «головка») представлена аминопроизводными.

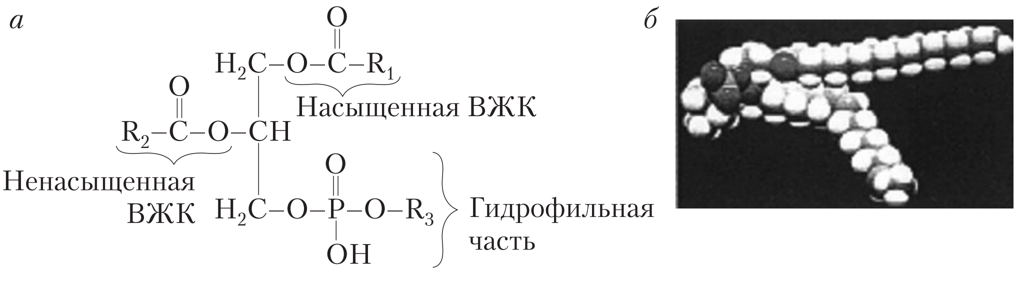
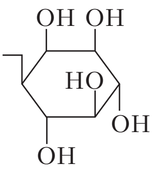
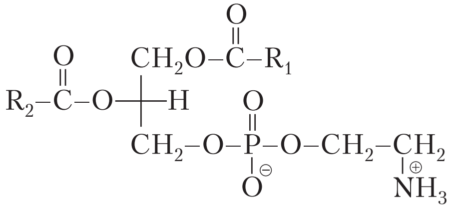


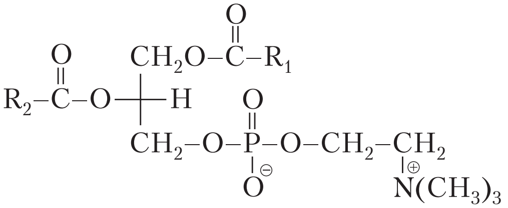
Рис. 17.5. Структурная формула глицерофосфолипидов (*а*) и модель молекулы 1-стеариол-2-олеоил-3-фосфатидилхолина (*б*):
R_3=H — фосфатидная кислота; $-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$ — фосфатидилглицерол; $-CH_2-CH_2-NH_2$ — фосфатидилэтаноламин; $-CH_2-CH_2(NH_2)-COOH$ — фосфатидилсерин; $-CH_2-CH_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$ — фосфатидилхолин;



— фосфатидилнозитол

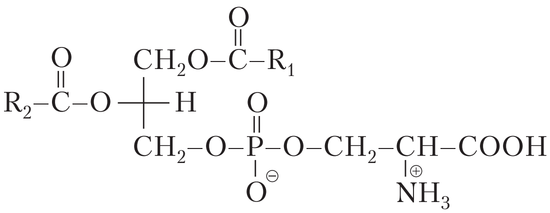
В организме (pH ~ 7,4) остаток фосфорной кислоты и другие ионогенные группировки в фосфатидах ионизированы:


фосфатидилэтаноламин


фосфатидилхолин

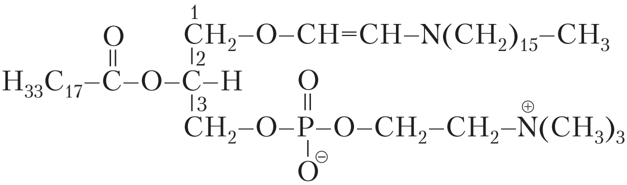
Фосфатидилхолин — один из важнейших представителей глицерофосфолипидов. Его содержание в тканях высших животных и растений составляет 50 % от общего количества фосфолипидов. У высших организмов на *фосфатидилэтаноламин* приходится 15–30 % от общего количества фосфолипидов, однако он является основным компонентом мембран бактериальных клеток.

Фосфатидилсерин входит в состав практически всех прокариотических и эукариотических клеток



Он является регулятором активности мембраносвязанных ферментов и может превращаться в фосфатидилэтаноламин (после декарбоксилирования остатка серина в фосфатидилсерине).

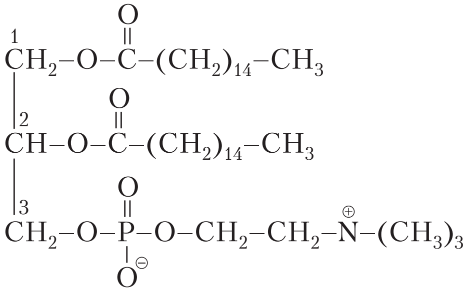
Плазмалогены — это менее распространенные, по сравнению со сложноэфирными глицерофосфолипидами, липиды, которые содержат простую эфирную связь в C_1 положении глицерола, образованную с участием ненасыщенного высшего спирта, например


1-O-(октадецен-1-ил)-2-олеоилфосфатидилхолин

При полном кислотном гидролизе плазмалогенов наряду с глицеролом, фосфорной кислотой, аминоспиртом (холином) образуется одна молекула высшей жирной кислоты и высший алифатический альдегид.

Плазмалогены обнаружены в тканях и органах всех животных и человека. В достаточно высокой концентрации они присутствуют в липидах мембран нервной ткани, головном мозге, сердечной мышце, надпочечниках.

Отличается по строению других фосфолипидов ***дипальмитоилфосфатидилхолин*** (ДПФХ), у которого остатки насыщенной пальмитиновой кислоты находятся как в C_1, так и в C_2 положении глицерола:

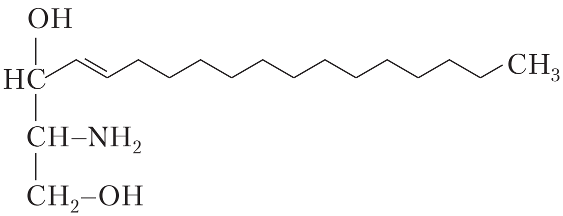


дипальмитоилфосфатидилхолин

ПФХ составляет более 50 % всей массы легочного сурфактанта — поверхностно-активного вещества, состоящего из фосфолипидов, белков и полисахаридов. Он секретируется альвеолоцитами второго типа и на поверхности эпителия альвеол создает защитную пленку, препятствующую спадению альвеол, уменьшая напряженность их поверхности, и тем самым способствует эффективному поступлению кислорода из воздухоносных путей в альвеолы, предотвращает слипание стенок альвеол во время выдоха. Гидрофобные белки составляют всего лишь 10–20 % от общей массы сурфактанта. Сурфактант обладает также бактериоцидным и иммуномодулирующим действием. ПФХ применяют при синдроме недостаточности дыхания у новорожденных.

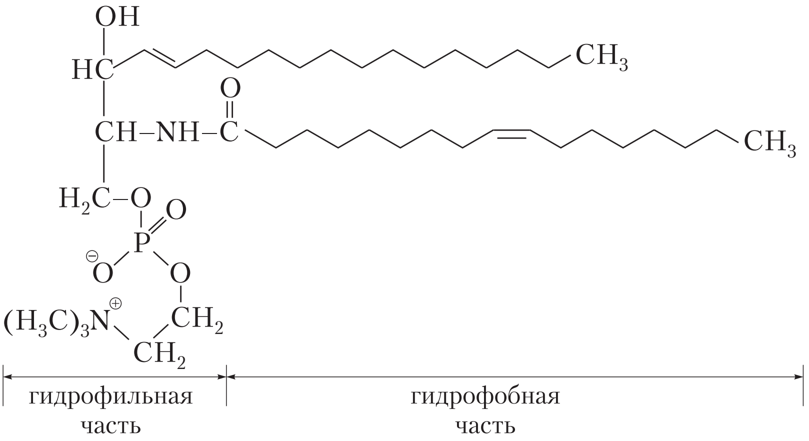
17.4.2. Сфингофосфолипиды

Структурную основу сфингофосфолипидов составляет высший спирт — сфингозин, который имеет амфифильную структуру, т.е. его молекула состоит из гидрофильной «головки» и гидрофобного «хвоста»



сфингозин

Гидрофобная часть молекул сфингофосфолипидов представлена углеводородными цепями сфингозина и ВЖК, гидрофильная (полярная «головка») в составе, например, *сфингомиелинов* — важной группы сфинголипидов — фосфатом, связанным с холином.



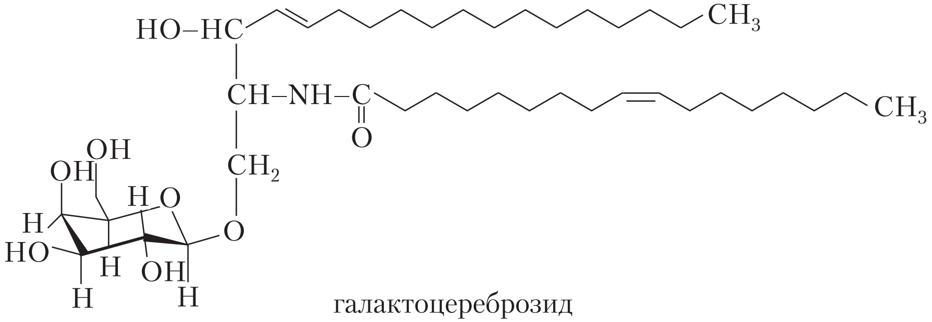
Сфингомиелин

Наиболее богаты сфингофосфолипидами нервные ткани и особенно мозг. В нервной ткани сфингомиелины входят в состав миелиновых оболочек нервных волокон. Сфингомиелины содержатся также в мембране эритроцитов.

17.4.3. Гликолипиды

Гликолипиды — это большая группа сложных липидов, у которых гидрофильная часть (один или несколько углеводных остатков) связана с гидрофобной частью липидной молекулы гликозидной связью. В гликосфинголипидах гидрофобная часть представлена церамидом (см. п. 17.3.2).

Простейшими представителями гликосфинголипидов являются ***цереброзиды***. У них остаток церамида связан с *D*-галактозой или *D*-глюкозой β-гликозидной связью



галактоцереброзид

В состав цереброзидов входят и некоторые редко встречающиеся ВЖК, например, цереброзид *керазин* содержит лигноцериновую кислоту $CH_3–(CH_2)_{22}–COOH$.

В состав галактоцереброзида *френозина* входит α-гидроксикислота — цереброновая кислота

$$CH_3–(CH_2)_{21}–CH(OH)–COOH$$

В состав галактоцереброзида *нервона* входит непредельная нервоновая кислота

$$CH_3–(CH_2)_7–CH{=}CH–(CH_2)_{13}–COOH$$

Галактоцереброзиды содержатся в тканях нервной системы и составляют около 15 % от массы липидов миелиновых оболочек; другие ткани млекопитающих содержат глюкоцереброзиды.

Ганглиозиды в структурном отношении сходны с цереброзидами, но вместо моносахаридного остатка они содержат олигосахарид, в состав которого входит N-ацетилнейраминовая (сиаловая) кислота, карбоксильная группа которой обусловливает анионный характер этих соединений. Олигосахаридная часть формирует большие полярные «головки» ганглиозидов.

Различный состав и последовательность моносахаридных остатков в олигосахаридной части приводит к разнообразию и большому количеству структур ганглиозидов (описано более 60 видов). Ганглиозиды обозначают буквой G с нижним буквенным индексом (m, d, t и q), который указывает, что молекула содержит соответственно один, два, три и четыре остатка сиаловых кислот (рис. 17.6).

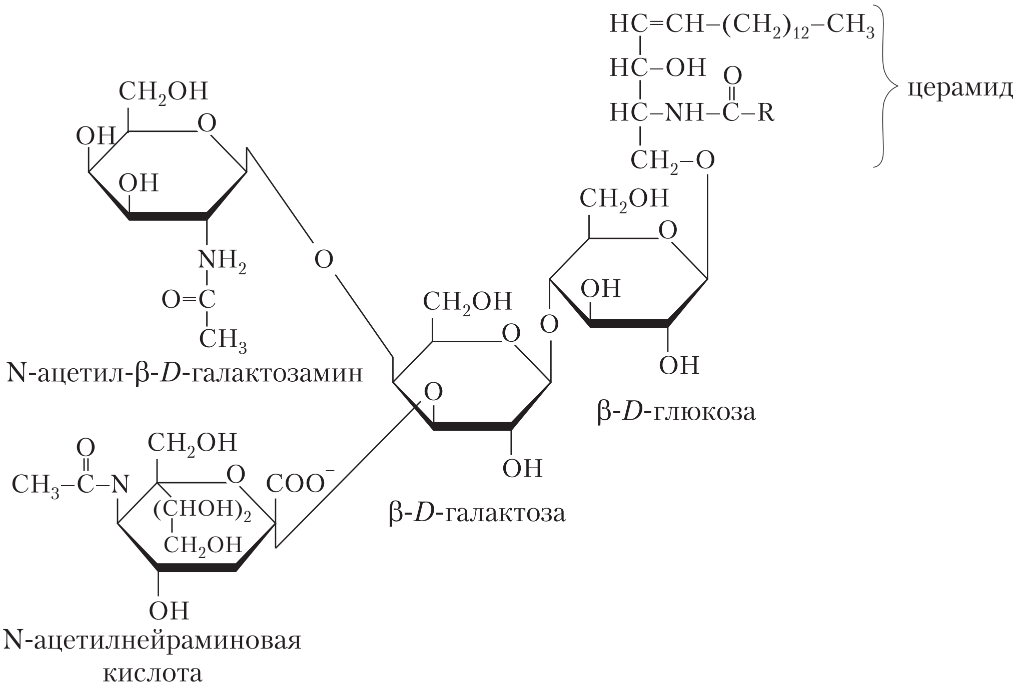


Рис. 17.6. Структура ганглиозида G_m

Ганглиозиды содержатся в основном в ганглиях вегетативной нервной ткани, сером веществе головного мозга. Кроме того, они входят в состав плазматических мембран эритроцитов, гепатоцитов, клеток селезенки и других органов.

Главная роль ганглиозидов в организме состоит в обеспечении рецепторной функции (в нейронах) и осуществлении межклеточных контактов. Многие ганглиозиды выполняют также функцию своеобразных рецепторов для ряда бактериальных токсинов (холерного, ботулинического, столбнячного). Например, ганглиозид G_m является рецептором холерного экзотоксина. Холерный экзотоксин представляет собой белок, который, связываясь с рецептором, блокирует ГТФ-фазную активность G-белков в эпителии тонкого кишечника, что приводит к потере воды и электролитов, т.е. к диарее и обезвоживанию организма больного холерой.

17.4.4. Взаимосвязь строения и биологической функции сложных липидов

Все сложные липиды входят в состав клеточных мембран. С.Дж. Синджер и Г.Л. Николсон в 1972 г. предложили модель молекулярной организации биологических мембран, которая получила название жидкостно-мозаичной модели.

В соответствии с ***жидкостно-мозаичной моделью*** структурной основой биологических мембран (рис. 17.7) является липидный бислой, в котором углеводородные цепи молекул фосфолипидов находятся в жидкокристаллическом состоянии. В бислой, имеющий вязкость растительного масла, погружены или встроены молекулы белков, способные перемещаться по мембране. Бислой

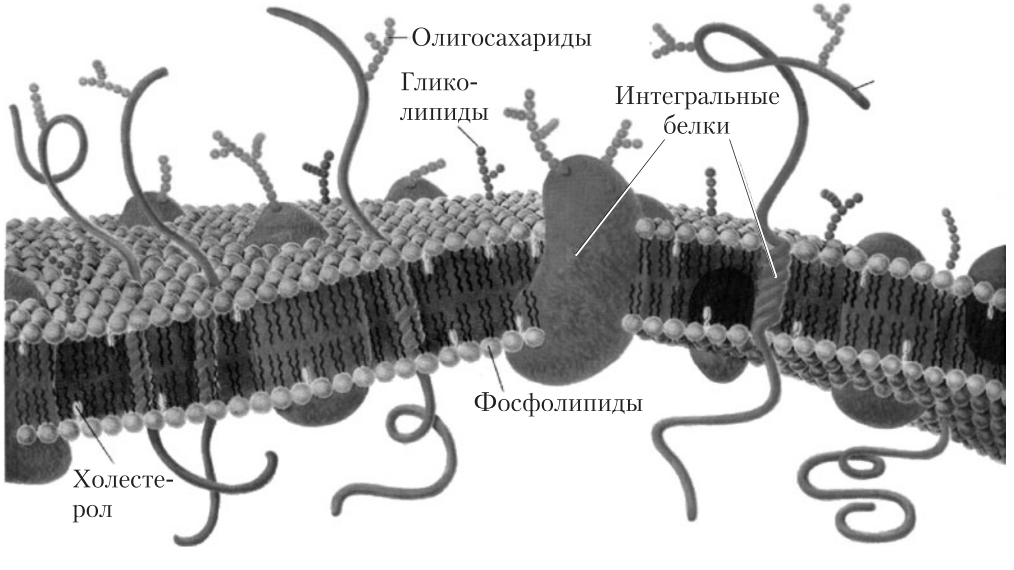


Рис. 17.7. Модель организации биологической мембраны

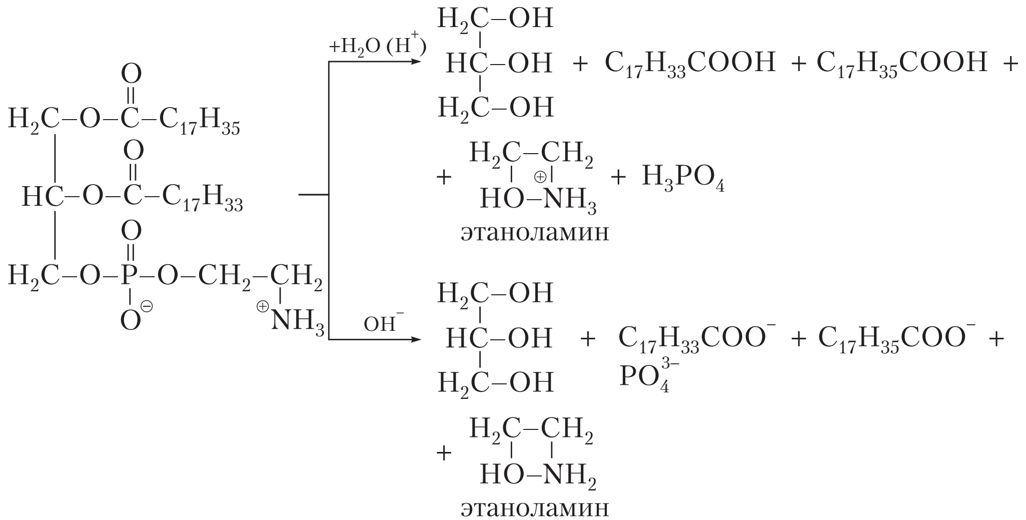
образуется благодаря бифильной природе молекул фосфолипидов: углеводородная гидрофобная часть молекул удерживается за счет гидрофобных взаимодействий во внутренней полости. Полярные группы липидов располагаются на внешней поверхности бислоя.

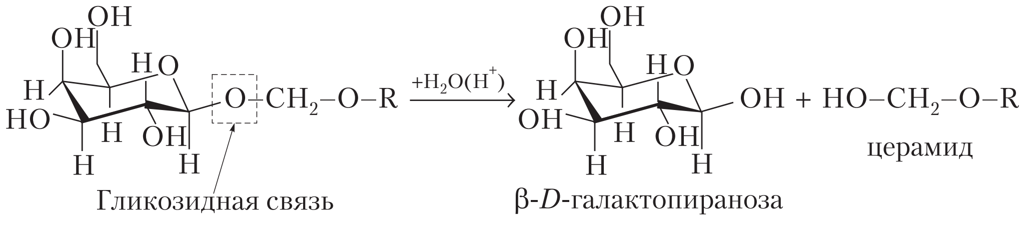
Липидные компоненты биомембран обеспечивают высокое электрическое сопротивление мембраны, непроницаемость для ионов и полярных молекул и проницаемость для неполярных веществ. В частности, большинство анестезирующих препаратов отличаются хорошей растворимостью в липидах, что позволяет им проникать через мембраны нервных клеток.

17.4.5. Химические свойства сложных липидов

Химические свойства сложных липидов обусловлены наличием в их молекулах электрофильных центров (сложноэфирных и амидных группировок, гликозидной связи), по которым идут реакции гидролиза (S_N), а также нуклеофильных центров — двойных связей в остатках ненасыщенных высших жирных кислот. Кроме того, в остатках фосфорной кислоты находятся OH-кислотные центры, в остатках аминокислот — основные центры ($-NH_2$).

Гидролиз сложноэфирных связей осуществляется как в кислой, так и в щелочной среде, гидролиз гликозидной связи — только в кислой среде:





17.5. Неферментативное пероксидное окисление липидов. Антиоксидантные системы

При хранении происходит окисление ненасыщенных жиров кислородом воздуха, которое сопровождается гидролизом и образованием разнообразных продуктов окисления, что приводит к их порче и непригодности для употребления в пищу. Этот процесс называют прогорканием жиров. Прогоркший жир приобретает резкий неприятный запах, горький вкус и токсичность. В основе прогоркания лежит свободнорадикальный процесс окисления под действием света и кислорода воздуха ацильных остатков непредельных высших жирных кислот. Продуктами окисления жиров являются: диеновые конъюгаты, гидропероксиды, альдегидоспирты, окси- и кетокислоты, двухосновные карбоновые кислоты (с меньшим, чем у входящих в состав жира ВЖК, числом атомов углерода), эпоксиды, полимерные и другие соединения.

В организме человека также может происходить окисление остатков ненасыщенных ВЖК под действием кислорода. К таким процессам окисления относят неферментативное пероксидное окисление липидов (ПОЛ). ***Пероксидное окисление липидов*** является основной причиной повреждения клеточных мембран, представляет собой типичный свободнорадикальный цепной процесс, который инициируется $\dot{O}H$, $\dot{O}R$ и другими радикалами. Для протекания пероксидного окисления липидов необходимы три компонента:

- ❐ кислород, который участвует в генерировании пероксидных радикалов или сам превращается в результате одноэлектронного восстановления в свободный радикал;
- ❐ субстрат — ненасыщенные жирные кислоты;
- ❐ катализаторы — ионы металлов с переменной валентностью (например, железа Fe^{2+}, Fe^{3+}).

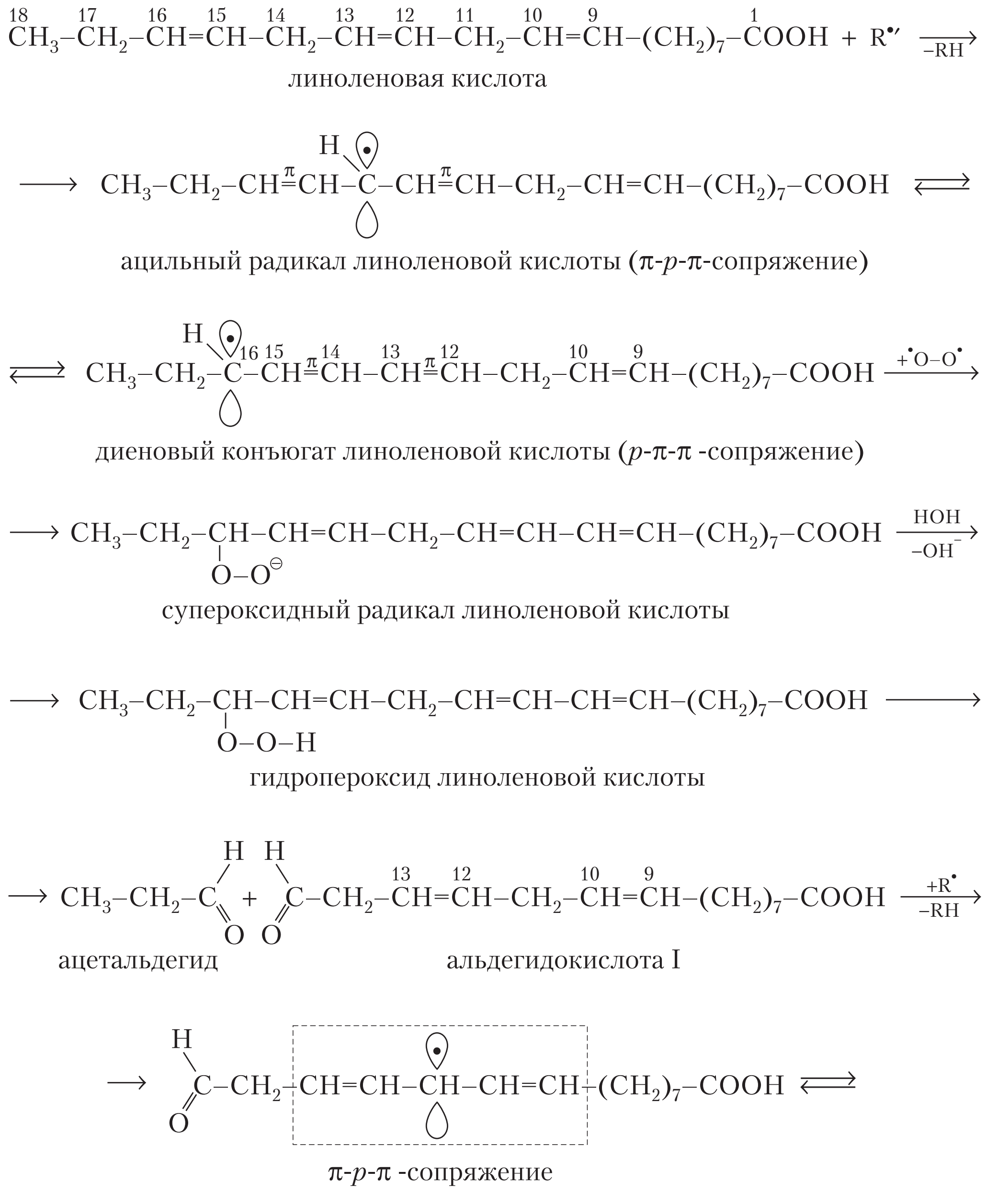
В свободнорадикальном процессе пероксидного окисления липидов можно выделить три стадии:

1-я стадия — инициирование цепи (в результате образуются активные формы кислорода):

- ❐ $\dot{O}{-}\dot{O} + \bar{e} \rightarrow \dot{O}_2^-$ (супероксидный анион-радикал);
- ❐ $Fe^{2+} + O_2 + H^+ \rightarrow Fe^{3+} + H{-}O{-}O^\bullet$ (гидропероксидный радикал);
- ❐ $Fe^{2+} + R{-}O{-}OH \rightarrow Fe^{3+} + HO^- + RO^\bullet$ алкоксильный радикал;

2-я стадия — рост цепи. Радикалы, образующиеся в реакциях, инициируемых действием частиц высокой энергии (α-, β-, γ-частицы), квантами УФ-света, ионами металлов переменной валентности, могут приводить к развитию автокаталитической цепной реакции. При этом свободные радикалы атакуют метиленовые группы, соседние с двойной связью, с образованием новых радикалов аллильного типа, стабилизированных за счет сопряжения с π-электронами двойной связи (рис. 17.8): Эта π-*p*-π-сопряженная единая система может превращаться в мезомерную ей *p*-π-π-сопряженную систему, т.е. диеновый конъюгат, который можно выявить по способности поглощать УФ-излучение (λ = 208–210 нм).

Диеновый конъюгат далее взаимодействует с молекулой кислорода, которая парамагнитна и является бирадикалом, с образованием более полярного супероксидного радикала линоленовой кислоты, который легко экспонируется из мембраны в водную среду, где превращается в гидропероксид линолевой кислоты. Гидропероксиды нестойкие соединения и распадаются с образованием альдегида и укороченной на три атома углерода альдегидокислоты I.



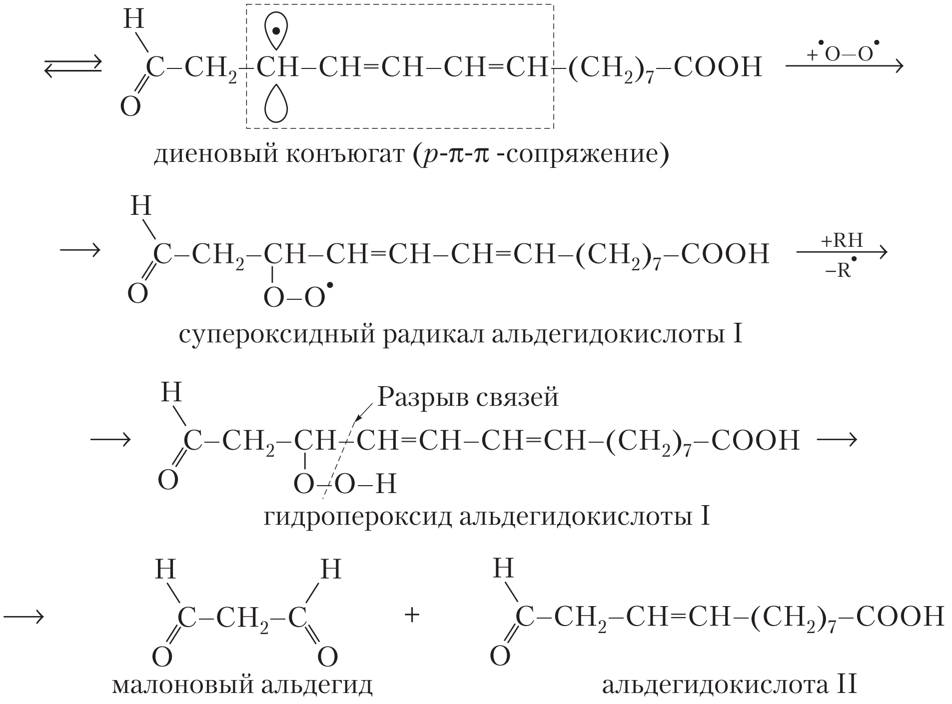


Рис. 17.8. Последовательность реакций пероксидного окисления линоленовой кислоты

Показанная на рис. 17.8 последовательность реакций включает регенерирование свободного радикала $R^{\bullet}$, обеспечивающего дальнейшее развитие цепной реакции, образование нового органического пероксида альдегидокислоты I, который затем распадается с образованием малонового диальдегида и новой, укороченной еще на три атома углерода, альдегидокислоты II и т.д. Малоновый диальдегид можно обнаружить в продуктах ПОЛ с помощью цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой.

Альдегидокислоты могут окисляться и далее — до дикарбоновых кислот. Альдегиды с короткой углеродной цепью летучи и имеют резкий неприятный запах. Укороченные альдегидокислоты и двухосновные кислоты придают окисленному липиду горький привкус.

Образующиеся в ходе пероксидного окисления липидов продукты повышают полярность остатков жирных кислот, что, в свою очередь, ведет к их вытеснению из мембран. Эти процессы в определенной мере способствуют самообновлению мембран и влияют на их проницаемость. Однако чрезмерное пероксидное окисление липидов мембран в клетке ведет к нарушению их структуры и функций.

3-я стадия — обрыв цепи — в организме человека совершается при участии антиоксидантных систем.

Антиоксидантные системы. В живом организме системы генерации свободных радикалов и антиоксидантной защиты находятся в динамическом равно-

весии. Свободнорадикальное окисление с участием активных форм кислорода при его низкой интенсивности относится к нормальным метаболическим процессам и необходимо:

- для обновления фосфолипидов в составе мембран;
- синтеза эйкозаноидов;
- биогенеза тиреоидных и стероидных гормонов;
- процессов фагоцитоза;
- обеспечения реакций клеточного и гуморального иммунитета и др.

Нарушения равновесия между системами генерации активных свободных радикалов и антиоксидантной защитой нередко приводят к дестабилизации биологических мембран и целому ряду патологических процессов. Антиоксидантная защита тканей и клеток от токсичных метаболитов кислорода и продуктов пероксидного окисления липидов может осуществляться ферментативным и неферментативным способами, поэтому различают ферментативную и неферментативную антиоксидантные системы.

К ***антиоксидантным ферментам*** относятся: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионзависимые пероксидазы и трансферазы. Ферменты этой группы локализуются преимущественно внутриклеточно и обладают способностью разрушать свободные радикалы и разлагать гидропероксиды нерадикальным путем.

Супероксиддисмутаза (СОД) — ключевой фермент антиоксидантной защиты, катализирующий реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов в пероксид водорода и молекулярный кислород:

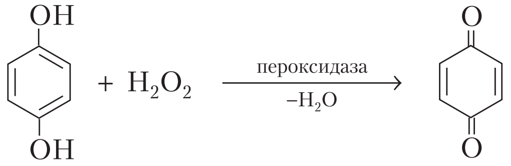
$$\dot{O}_2^- + \dot{O}_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

У строгих анаэробов этот фермент отсутствует, что, видимо, и является причиной токсичности кислорода для них.

Каталаза разлагает образующийся пероксид водорода на кислород и воду:

$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{каталаза}} 2H_2O + O_2$$

Пероксид водорода может разлагаться также под действием *пероксидазы* — фермента, использующего в качестве донора водорода различные органические соединения, например полифенолы:



гидрохинон хинон

СОД и каталаза обнаружены во всех тканях про- и эукариотических аэробных клеток.

В защите тканей от активных форм кислорода участвует также *глутатионпероксидаза* — фермент, восстанавливающий пероксид водорода и органические гидропероксиды. Донором водорода в реакциях с глутатионпероксидазой является восстановленная форма трипептида глутатиона.

Глутатионпероксидаза разрушает пероксиды ВЖК без образования свободных радикалов:

$$\underset{}{\text{R–O–O–H}} + \underset{\substack{\text{глутатион}\\\text{восстановленный}}}{\text{2Г–SH}} \xrightarrow{-H_2O} \text{ROH} + \underset{\substack{\text{глутатион}\\\text{окисленный}}}{\text{Г–S–S–Г}}$$

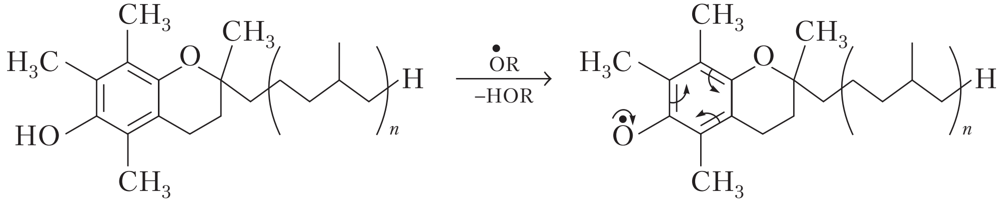
Регенерация глутатиона осуществляется с участием фермента глутатионредуктазы в присутствии НАДФН+Н$^+$:

$$\underset{\substack{\text{глутатион}\\\text{окисленный}}}{\text{Г–S–S–Г}} + \text{НАДФН+Н}^+ \longrightarrow \underset{\substack{\text{глутатион}\\\text{восстановленный}}}{\text{2Г–SH}} + \text{НАДФ}^+$$

Глутатионтрансфераза восстанавливает гидрофобные гидропероксиды полиненасыщенных ВЖК — линоленовой и арахидоновой, а также фосфолипидов.

Неферментативная антиоксидантная система представлена собственно антиоксидантами. *Антиоксиданты* — вещества, выступающие в качестве ловушек кислородных радикалов. Они взаимодействуют с активными формами кислорода, тем самым снижают их реакционную способность и обрывают цепной процесс пероксидного окисления. Основными природными антиоксидантами являются аскорбиновая кислота и токоферолы (витамин Е).

Аскорбиновая кислота относится к водорастворимым антиоксидантам и способна защищать от активных форм кислорода компоненты цитозоля. Гидрофобные, жирорастворимые антиоксиданты: витамин Е, каротиноиды (витамин А), убихинон и другие полифенольные соединения, взаимодействуя с активными свободными радикалами и образуя неактивные радикалы, защищают мембранные липиды



α-токоферол (витамин Е) сопряженный свободный радикал

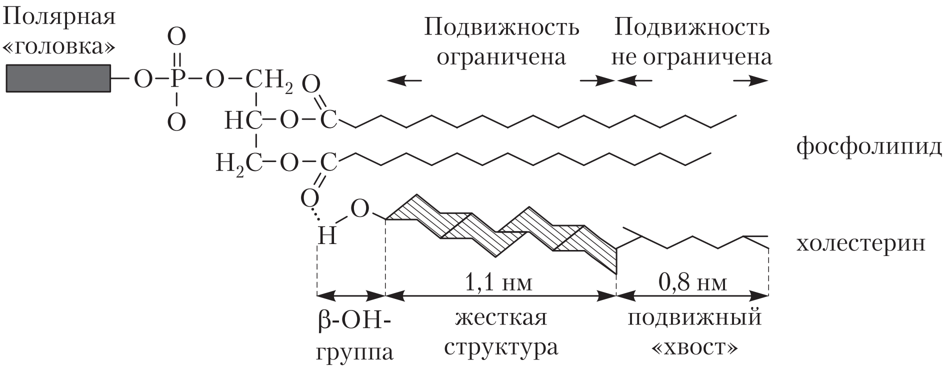


Рис. 17.9. Место холестерола в липидах мембран

Полученные в этом процессе свободные радикалы устойчивы (стабилизированы сопряжением) и не способны инициировать свободнорадикальные реакции.

Природными антиоксидантами являются также тиолсодержащие соединения (цистеин, глутатион), мочевая кислота, таурин, селенсодержащие протеины.

Неферментативная система защиты субстрата осуществляется и с помощью *замедлителей свободнорадикального окисления* — включений в составе биомембран. Ненасыщенные ВЖК — субстрат пероксидного окисления, в этом случае разбавлены и разобщены пространственно включениями холестерина и насыщенных ВЖК, которые окисляются с трудом, что и замедляет цепную реакцию (рис. 17.9).

К соединениям, участвующим в неферментативной антиоксидантной защите, относятся и *хелатирующие агенты*, связывающие ионы металлов переменной валентности: аминокислоты глицин, цистеин, карнозин, некоторые антибиотики.

Таким образом, при участии систем антиоксидантной защиты блокируются избыточные неферментативные свободнорадикальные процессы в живых организмах.

17.6. Эйкозаноиды

Наряду с неферментативным пероксидным окислением липидов, в организме животных и человека реализуется целый ряд ферментативных путей окислительного метаболизма полиненасыщенных высших жирных кислот (ПВЖК). В результате этих ферментативных процессов образуются многочисленные сигнальные молекулы (гормоны местного действия) — эйкозаноиды, участвующие в апокринной и паракринной регуляции метаболизма в клетках и тканях.

К эйкозаноидам относятся биологически активные кислородсодержащие производные эйкозанполиеновых кислот, т.е. неразветвленных ВЖК с 20 атомами

углерода в цепи, двумя и более двойными связями, которые разделены метиленовой группой (от названия углеводорода $C_{20}H_{42}$ — эйкозан).

Исследования последних десятилетий показали, что высокой биологической активностью обладают и кислородсодержащие производные ПВЖК с 22–24 атомами углерода в цепи, которые нельзя отнести к семейству эйкозаноидов. Поэтому для всех соединений, являющихся кислородсодержащими производными любых ПВЖК, предложено название ***оксилипины***, к которым и относится семейство эйкозаноидов.

В зависимости от характера метаболического пути образования различают эйкозаноиды циклооксигеназного и липоксигеназного пути.

Циклооксигеназный и липоксигеназный пути являются основными способами образования эйкозаноидов в организме человека с участием ферментов (рис. 17.10).

Все эйкозаноиды, в том числе простагландины, простациклины и тромбоксаны, имеют общее название — простаноиды. Характерным признаком простаноидов, образующихся с участием циклооксигеназ, является наличие цикла в их структуре: пятичленного — у простагландинов и простациклинов, шестичленного — у тромбоксанов.

Простаноиды впервые были обнаружены в 1936 г. У. Эйлером в предстательной железе (лат. — prostata), отсюда они и получили свое название. Позднее простаноиды в малых количествах были найдены в большинстве клеток (кроме эритроцитов) млекопитающих, в кораллах.

Простаноиды — это высокоактивные соединения, проявляющие свое действие при очень низких концентрациях (10^{-9}–10^{-15} г/мл). Они являются гормонами

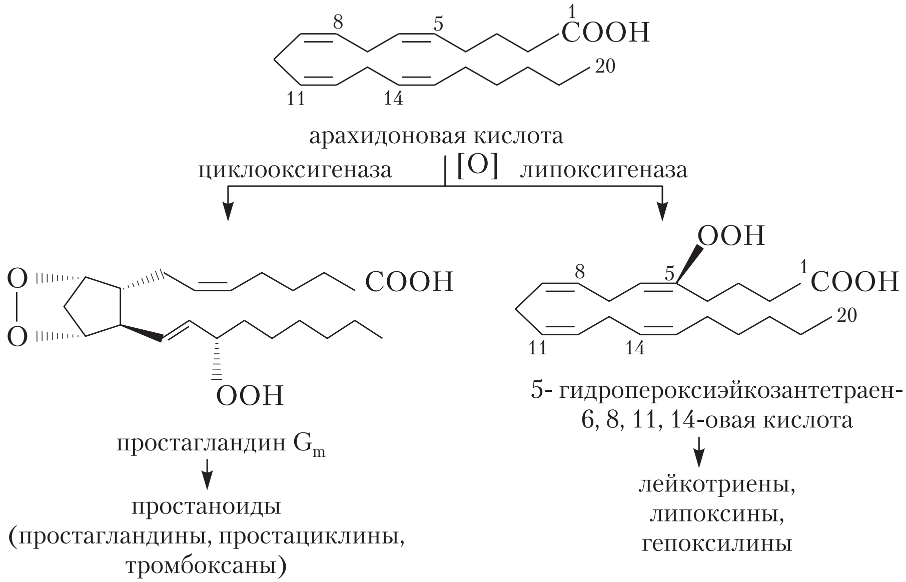
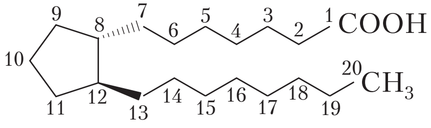


Рис. 17.10. Основные пути синтеза эйкозаноидов

местного действия — внутриклеточными регуляторами широкого спектра действия: регулируют тонус гладких мышц, свертывание крови и секрецию желудочного сока, расширяют кровеносные сосуды, стимулируют работу кишечника, легких и бронхов, состояние иммунного статуса организма. Как правило, в одном типе клеток синтезируется один тип простаноидов, а в органе или ткани проявляется действие пары простаноидов-антагонистов, от количественного соотношения которых зависит состояние (нормальное или патологическое) этого органа или ткани. Дисбаланс в синтезе простаноидов-антагонистов может приводить к развитию ряда заболеваний (воспаление, аллергия, бронхиальная астма и др.).

17.6.1. Простагландины

С химической точки зрения простагландины (ПГ) можно рассматривать как производные не найденной в природе, но полученной синтетическим путем простановой кислоты



простановая кислота

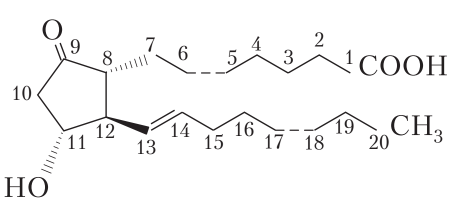
Структуры простагландинов принято изображать так, чтобы карбоксилсодержащая цепь располагалась справа и сверху от пятичленного кольца, а алкильная — справа и снизу от него, углеводородная цепь может содержать одну, две или три двойные связи, одну или две гидроксильные группы, а также карбонильную группу.

В зависимости от природы и положения заместителей, наличия двойной связи в циклопентановом кольце, а также конфигурации хиральных центров ПГ делят на 10 типов: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J (рис. 17.11).

Для ПГ A характерно наличие оксогруппы в положении C_9 и двойной связи у атома C_{10}. ПГ F содержат две гидроксильные группы у атомов C_9 и C_{11}; различие между ПГ F_α и ПГ F_β состоит в разной конфигурации хирального атома C_9.

Далее простагландины каждого типа по числу двойных связей в боковых цепях делятся на три серии. Например, как ПГ E:

- ПГ E_1 — одна двойная связь C_{13}–C_{14} *транс*-конфигурации



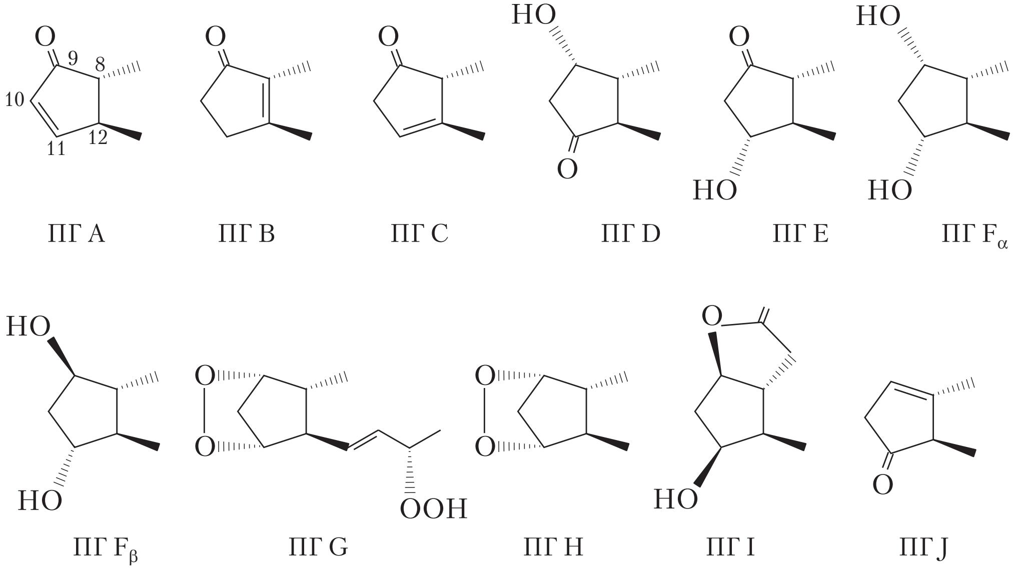


Рис. 17.11. Основные типы простагландинов

❒ ПГ E_2 — дополнительно *цис*-C_5-C_6-двойная связь, т.е. две двойные связи в молекуле;

❒ ПГ E_3 — дополнительно к ПГ E_2 *цис*-C_{17}-C_{18}-двойная связь, т.е. всего три двойные связи.

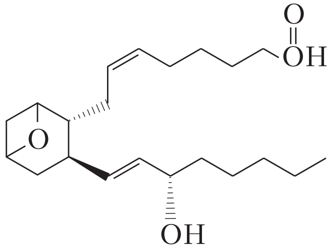
ПГ E_1 синтезируется из γ-линолевой (ω-6) кислоты (через дигомо-линолевую), ПГ E_2 из арахидоновой (ω-6) кислоты, ПГ E_3 — из эйкозанпентаеновой (ω-3) кислоты.

В ходе ферментативного циклооксигеназного пути окисления ПВЖК образуются простагландины всех типов. В этом случае окисление проходит в два этапа с участием ферментов циклооксигеназ (ЦОГ) — ЦОГ-1, ЦОГ-2 и простагландинсинтетазы; ЦОГ-1 осуществляет базальный уровень синтеза простагландинов, а ЦОГ-2 усиливает их синтез при воспалении. ЦОГ катализирует включение четырех атомов кислорода в арахидоновую кислоту и формирование пятичленного цикла с образованием гидроксипероксидного производного. Гидропероксид у атома C_{15} быстро восстанавливается пероксидазой до гидроксильной группы с образованием ПГ G_2 (у всех клеток аналогично), который затем превращается в разных клетках в другие активные производные.

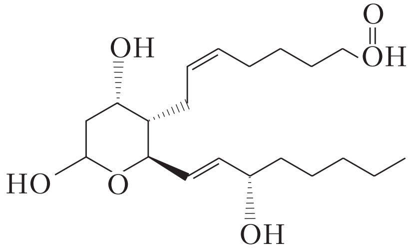
17.6.2. Тромбоксаны

Тромбоксаны (TX) имеют в структуре шестичленный цикл, содержащий атом кислорода, и не относятся к производным простановой кислоты. Они подразделяются на несколько типов (A, B), могут содержать разное число (две или три) двойных связей в боковых цепях (например, TX A_2, TX A_3).

Тромбоксаны типа А содержат неустойчивый четырехчленный цикл, который легко раскрывается. В результате раскрытия цикла ТХ А превращается в более устойчивый, но биологически неактивный тромбоксан В



ТХ A_2

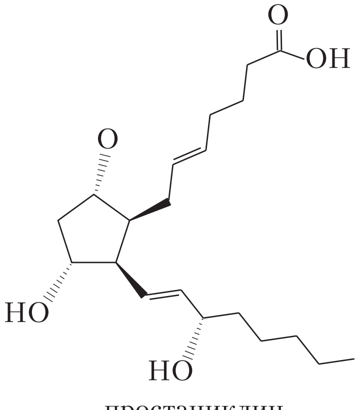


ТХ B_2

ТХ А образуются только в тромбоцитах: ТХ A_2 синтезируется из арахидоновой кислоты, ТХ A_3 — из эйкозанпентаеновой.

Тромбоксаны стимулируют агрегацию (слипание) тромбоцитов при тромбообразовании и вызывают сужение мелких сосудов.

Особым подвидом простагландинов являются ***простациклины*** (ПГI), которые содержат два пятичленных цикла (один пятичленный, как у ПГ, второй — содержит гетероатом кислорода), а также различаются количеством двойных связей.



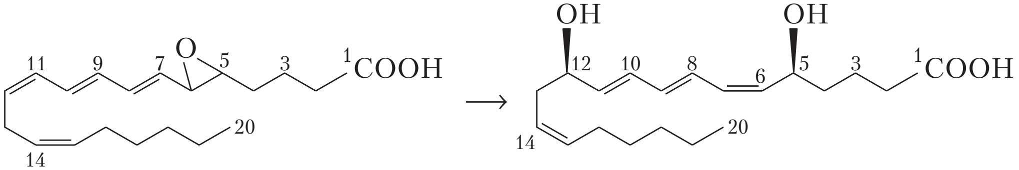
простациклин

Простациклины обладают противоположным тромбоксанам действием — ингибируют агрегацию тромбоцитов и обусловливают расширение сосудов (вазодилятацию). Особенно активно они синтезируются в эндотелии сосудов миокарда, матки, слизистой желудка.

17.6.3. Лейкотриены

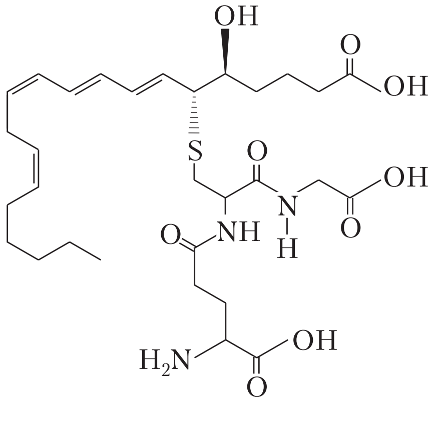
Лейкотриены (ЛТ) получили свое название в связи с тем, что впервые были обнаружены в лейкоцитах и, кроме того, три из четырех ненасыщенных связей в их структуре находятся в сопряженном состоянии. Они относятся к ациклическим эйкозаноидам, образуются в ходе липооксигеназного пути ферментативного окисления ПВЖК. Известно шесть типов лейкотриенов: A, B, C, D, E, F.

Окисление арахидоновой кислоты под действием липоксигеназ, как правило, приводит к нестабильным гидроперокси- или эпоксипроизводным (например, ЛТ A_4), которые под действием ферментов превращаются в стабильные гидроксипроизводные (например, ЛТ B_4)



ЛТ A_4 ЛТ B_4

Лейкотриены C_4, D_4 и E_4 имеют заместители в положении C_6 лейкотриена B_4 в виде соответственно трипептида глутатиона, дипептида глицилцистеина или цистеина.



ЛТ C_4

Лейкотриены высвобождаются из активированных антигеном клеток (тучных клеток, эозинофилов, базофилов) вместе с гистамином и другими вазоактивными веществами и ответственны за все основные эффекты, характерные для острого воспаления.

Лейкотриены представлены разными по химической структуре веществами, характеризующимися различными биологическими свойствами. Так, ЛТ B_4 является мощным активатором нейтрофилов: повышает их миграционную активность,

фагоцитоз, адгезию на эндотелии сосудов; индуцирует дегрануляцию, продукцию супероксидных анионов и синтез эйкозаноидов.

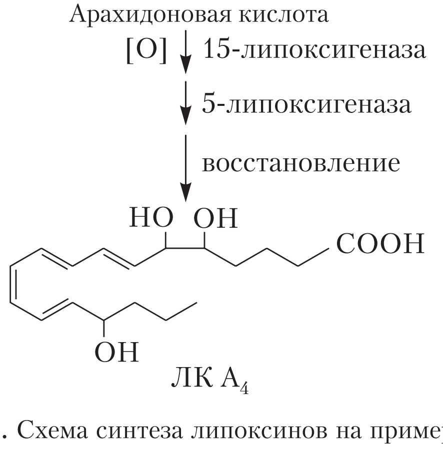
ЛТ C_4, ЛТ D_4 и ЛТ E_4 индуцируют сокращение гладких мышц во многих органах и, в частности, вызывают спазм бронхов. Этот эффект развивается быстро и может длиться несколько часов подряд. ЛТ C_4 и ЛТ D_4 являются вазоконстрикторами. Лейкотриены вызывают экссудацию плазмы в результате повышения проницаемости сосудов.

17.6.4. Липоксины

Липоксины (ЛК) образуются из арахидоновой и эйкозанпентаеновых кислот (рис. 17.12). Они, как и другие продукты окисления арахидоновой кислоты, являются важными индукторами воспалительной реакции организма и способны опосредовать многие биологические эффекты: ЛК A_4 повышает хемотаксис нейтрофилов и их функциональную активность, вызывает расширение артериол, спазм бронхиол, стимулирует синтез ПГ; ЛК B_4 индуцирует бронхоспазм, но, в отличие от ЛК A_4, является вазоконстриктором.

Современные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что любой воспалительный процесс имеет две стадии: первая — острое воспаление, вторая — нейтрализация воспаления. Во второй стадии существенную роль играют биоэффекторные липиды: липоксины, резольвины и протектины, которые называют липидными медиаторами нейтрализации воспаления (ЛМНВ). Эти вещества образуются из эйкозанпентаеновой и додекозагексаеновых кислот (ω-3). Их недостаток в рационе питания человека способствует переходу воспаления в хроническую форму.

Следует отметить, что многие противовоспалительные лекарственные средства как стероидной, так и нестероидной природы ингибируют синтез эйкозаноидов. Так, глюкокортикоиды ингибируют фосфолипазу A_2 и синтез всех эйкозаноидов. Нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая



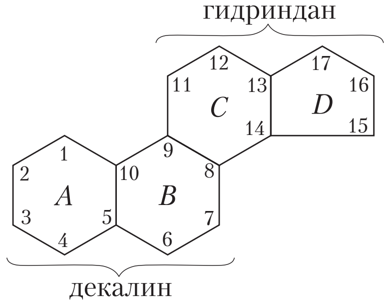
ЛК A_4

Рис. 17.12. Схема синтеза липоксинов на примере ЛК A_4

кислота, индометацин, ибупрофен и др.) угнетают активность циклооксигеназы арахидоновой кислоты и препятствуют образованию эйкозаноидов по циклооксигеназному пути. Через эти механизмы реализуется противовоспалительный, жаропонижающий, обезболивающий и другие лечебные эффекты.

17.7. Стероиды

К стероидам относятся биологически активные соединения, главным образом животного происхождения, являющиеся производными полициклического углеводорода гонана (устаревшее название — стеран), или циклопентанпергидрофенантрена



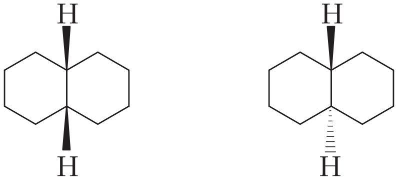
циклопентанпергидрофенатрен

Ядро гонана представляет собой конденсированную систему трех ядер циклогексана — *A*, *B*, *C* и циклопентана — *D*. В функциональном плане в этой системе можно выделить два фрагмента: систему декалина, состоящую из ядер А и В; систему гидриндана — из циклов *C* и *D*. Нумерацию атомов в ядре гонана осуществляют вначале в декалиновом, а затем в гидриндановом фрагменте.

17.7.1. Основы стереохимии стероидов

Ядро гонана содержит шесть асимметрических атомов углерода, следовательно, можно предполагать существование 64 стереоизомеров. Для анализа структуры гонана рассмотрим вначале стереохимию его фрагментов — декалина и гидриндана.

Существует два изомера декалина — это *цис*- и *транс*-декалины, которые отличаются конфигурацией общих атомов углерода:



цис-декалин *транс*-декалин

В *цис*-декалине атомы водорода у атомов C_5 и C_{10} находятся по одну сторону от воображаемой плоскости колец, а в *транс*-декалине — по разные стороны. Следует заметить, что *цис*- и *транс*-декалины не являются конформерами, так как не могут переходить друг в друга путем вращения вокруг связи С–С. Это диастереомеры, которые отличаются своими свойствами.

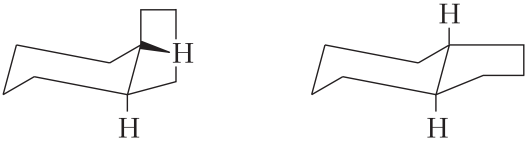
В декалине циклогексановые ядра присутствуют в виде наиболее выгодных конформеров кресла. В *транс*-декалине сочленение колец осуществляется с участием двух экваториальных связей, в *цис*-декалине — экваториальной и аксиальной связей:

транс-декалин

цис-декалин

Этановый фрагмент (общие углеродные атомы) в *транс*-декалине соответствует заторможенной, а в *цис*-декалине — скошенной конформации, поэтому *цис*-декалин менее стабилен (на 11,3 кДж/моль), чем *транс*-декалин. В большинстве природных стероидов (кроме желчных кислот) декалиновый фрагмент присутствует в виде *транс*-стереоизомера.

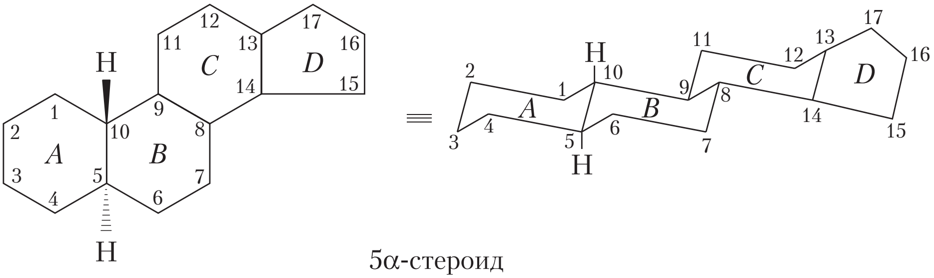
Аналогично стереоизомерам декалина, существуют *цис*- и *транс*-стереоизомеры гидриндана, в которых ядро циклогексана присутствует в виде конформера кресла, а циклопентана — полукресла:



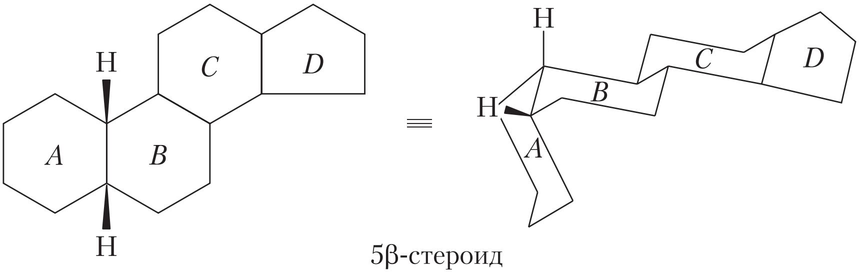
цис-гидриндан *транс*-гидриндан

Разница в энергии стереоизомеров гидриндана не столь велика, однако более выгодным является *транс*-гидриндан, и именно он присутствует в структуре природных стероидов.

Из 64 возможных стереоизомеров гонанового ядра в структуре природных стероидов чаще всего встречаются два стереоизомера — 5α- и 5β-стероиды, различающиеся характером сочленения колец *A* и *B*:



5α-стероид



5β-стероид

Согласно стереохимической номенклатуре стероидов все заместители (H, CH_3, OH и др.) обозначаются греческими буквами: β, если в проекционной формуле они расположены перед плоскостью проекции; α, если находятся за плоскостью проекции. Связи с β-заместителями изображаются утолщенными клиньями, с α-заместителями — заштрихованными. Конфигурация заместителей у C_5 атома углерода определяет принадлежность стероидов к 5α- или 5β-стереохимическому ряду. 5α-Конфигурация стероида соответствует *транс*-сочленению между всеми четырьмя циклами и является наиболее термодинамически выгодной. 5β-Конфигурация соответствует цис-сочленению между ядрами *A* и *B*, встречается в желчных кислотах. *Цис*-сочленение межлу ядрами *B* и *C* в стероидах не встречается, поскольку при этом возникают существенные пространственные затруднения — молекула должна скручиваться в клубок.

Циклический скелет стероидов относительно жесткий и для него не характерны конформационные превращения, меняющие пространственное расположение заместителей. Один и тот же заместитель, располагающийся в экваториальном или аксиальном положении, будет иметь разную реакционную способность, спектральные характеристики, а соединения в целом — различную биологическую активность.

17.7.2. Классификация и номенклатура стероидов

Согласно существующей систематической номенклатуре названия стероидам дают исходя из тривиального названия насыщенного углеводорода стеранового ряда, лежащего в основе структуры данного стероида. Таких родоначальных углеводородов стеранового ряда пять: эстран, андростан, прегнан, холан и холестан (табл. 17.4). Они отличаются числом углеродных атомов и соответственно радикалами R_1 — в положениии C_{10}, R_2 — в положении C_{13}, R_3 — в положении C_{17} кольца гонана

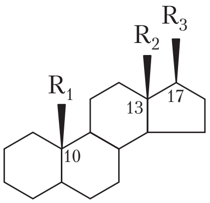
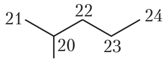
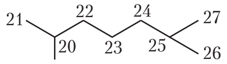


Таблица 17.4

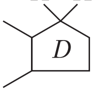
Структуры родоначальных углеводородов стероидов

Название	Число атомов углерода	R_1	R_2	R_3
Эстран	18	H	CH_3	H
Андростан	19	CH_3	CH_3	H
Прегнан	21	CH_3	CH_3	$-CH_2-CH_3$
Холан	24	CH_3	CH_3	
Холестан	27	CH_3	CH_3	

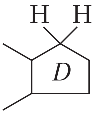
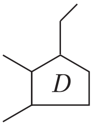
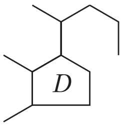
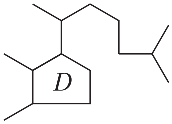
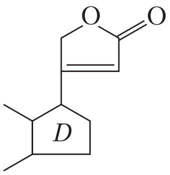
Ядро эстрана лежит в основе строения группы эстрогенных женских половых гормонов, ядро андростана — группы андрогенных гормонов (мужских половых), прегнана — кортикостероидов и прогестинов, холана — желчных кислот, холестана — стеринов (табл. 17.5).

Таблица 17.5

Классификация и номенклатура стероидов

Группа стероидов	Углеводород, лежащий в основе группы	Представители	
		Тривиальное название	Систематическое название
Эстрогенные гормоны	Эстран 	Эстрон	3-гидроксиэстратриен-1,3,5(10)-он-17
		Эстрадиол	эстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17β

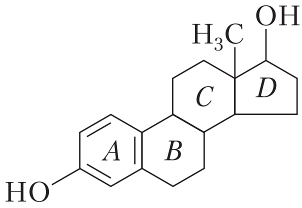
Окончание табл. 17.5

Группа стероидов	Углеводород, лежащий в основе группы	Представители	
		Тривиальное название	Систематическое название
Андрогенные гормоны	Андростан 	Андростерон	3α-гидрокси-5α-андростанон-17
		Тестостерон	17β-гидрокси-андростен-4-он-3
Кортикостероиды (гормоны коры надпочечников)	Прегнан 	Кортизол	11β,17α,21-тригидроксипрегнен-4-дион-3,20
		Кортизон	17α,21-дигидроксипрегнен-4-трион-3,11,20
		Дезоксикортикостерон	21-гидроксипрегнен-4-дион-3,20
		Альдостерон	11β,21-дигидрокси-3,20-диоксопрегнен-4-аль-19
Прогестины (гормоны яичников и плаценты)		Прогестерон	прогнен-4-дион-3,20
Желчные кислоты	Холан 	Холевая кислота	3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холановая кислота
		Дезоксихолевая кислота	3α,12α-дигидрокси-5β-холановая кислота
Стерины	Холестан 	Холестерин (холестерол)	холестен-5-ол-3β
		Эргостерин	24-метилхолестантриен-5,7,22-ол-3β
Генины сердечных гликозидов	Карденолид 	Дигитоксигенин	3β,14β-дигидрокси-5β-карденолид
		Строфантидин	3β,5β,14β-тригидрокси-карденолид-19-аль

17.7.3. Эстрогенные гормоны

Эстрогенные стероидные гормоны, в основе которых лежит ядро C_{18}-стерана — эстрана, являются представителями женских половых гормонов. Основной и наиболее активный эстрогенный гормон — эстрадиол, менее активные — эстрон и эстриол. Они синтезируются в фолликулах яичников, желтом теле, а также в плаценте (при беременности). В небольших количествах секреция эстрогенов осуществляется надпочечниками и жировой тканью.

Характерные особенности химической структуры эстрогенов — 18-членный углеродный скелет молекулы, ароматический характер кольца *A*. Наличие OH-группы в положении C_3 необходимо для эффективного связывания эстрогенов с их рецепторами. Однако наибольшую эффективность стероид-рецепторного взаимодействия обусловливает сочетание общих для всех природных эстрогенных гормонов структурных свойств с наличием 17β-гидроксигруппы (эстрадиол)



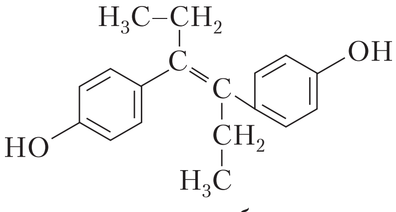
эстрадиол-17β

Другие эстрогенные гормоны — эстрон и эстриол, являются производными эстрадиола. У эстрона в положении C_{17} вместо гидроксильной находится оксогруппа, а у эстриола в пятичленном цикле *D* — две гидроксильные группы (в положениях C_{16} и C_{17}).

Вследствие того что в структуру молекулы эстрогенов входит фенольное кольцо *A*, эти гормоны, в отличие от других стероидных гормонов, обладают слабокислотными свойствами.

Секреция эстрогенных гормонов носит циклический характер, зависящий от фазы менструального цикла. Кроме того, они определяют развитие вторичных женских половых признаков (молочных желез, тазового скелета, подкожной жировой клетчатки и др.).

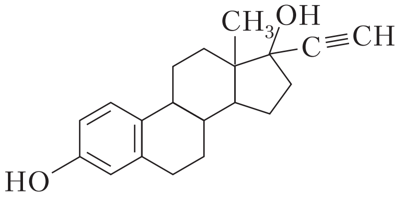
Наряду с природными эстрогенными гормонами, высокую активность проявляют и некоторые синтетические нестероидные соединения — производные стильбена — синэстрол, диэтилстильбэстрол:



диэтилстильбэстрол

Не являясь стероидами, они обладают рядом структурных свойств, близких к свойствам эстрадиола, которые обусловливают пространственную конфигурацию молекулы, обеспечивающую сродство к эстрогенным рецепторам и их специфическую гормональную активность.

Этинилэстрадиол — синтетический аналог эстрадиола

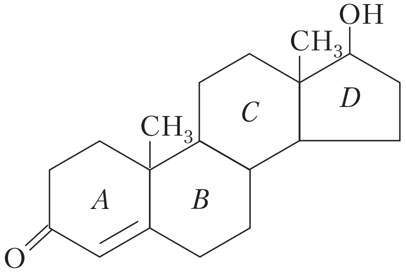


этинилэстрадиол

нашел применение в качестве эстрогенного компонента пероральных противозачаточных средств. По структуре он подобен эстрадиолу, но имеет в положении С-17 этинильную группу (–C≡CH) в α-положении (за плоскостью проекции).

17.7.4. Андрогенные гормоны

Андрогенные стероидные гормоны, в основе которых лежит ядро C_{19}-стерана — андростана, относятся к мужским половым гормонам. Важнейший их представитель — тестостерон



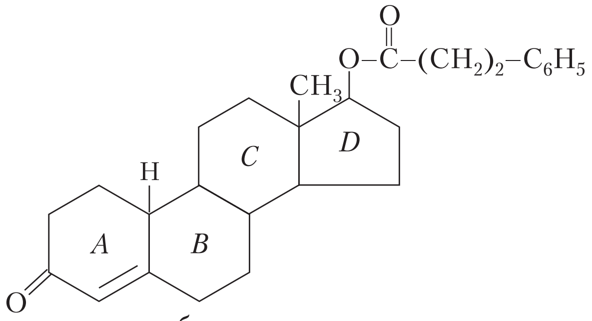
тестостерон

Андрогенная активность тестостерона определяется наличием у атома C_3 неароматического кольца *A* (содержит одну двойную связь) оксогруппы, а также гидроксильной группы у атома C_{17} кольца *D*, расположенной в β-положении (17α-форма биологически неактивна).

Основное место образования и секреции тестостерона — интерстициальные клетки семенников (клетки Лейдига). Кроме того, определенные, но значительно меньшие количества этого гормона могут синтезировать яичник, плацента и, возможно, кора надпочечников. В периферических тканях может происходить активация тестостерона путем ферментативного превращения в 5α-дигидротестостерон, обладающий значительно большей андрогенной активностью.

Следует отметить, что тестостерон, наряду с андрогенными эффектами (развитие мужского полового аппарата, вторичных мужских половых признаков, регуляция сперматогенеза и др.), способен оказывать мощное анаболическое действие, т.е. усиливать в организме синтез белка, особенно в мышечной ткани.

На основе тестостерона синтетически получен ряд препаратов, получивших название ***анаболических стероидов***, у которых андрогенные свойства тестостерона существенно ослаблены, а анаболические — почти полностью сохранены или усилены. Типичным представителем анаболических стероидов является нероболил

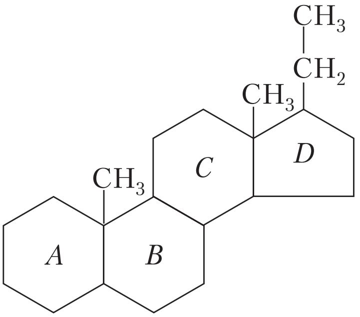


нероболил

Подавление андрогенной активности и одновременно усиление анаболической эффективности также достигается: введением углеводородных радикалов (этила, пропила и др.) в 17α-положение; образованием сложноэфирной связи по 17β-гидроксилу; отщеплением метильного радикала в положении C_{10}; введением еще одной двойной связи (между C_1 и C_2 атомами углерода) в кольцо *A*. Эти препараты нашли широкое применение в клинике при лечении кахексии, миодистрофии, гипофизарной карликовости, ожогов, различных травм, анемий.

17.7.5. Прегнановые стероидные гормоны

Прегнановые стероидные гормоны можно рассматривать как производные C_{21}-стерана — прегнана

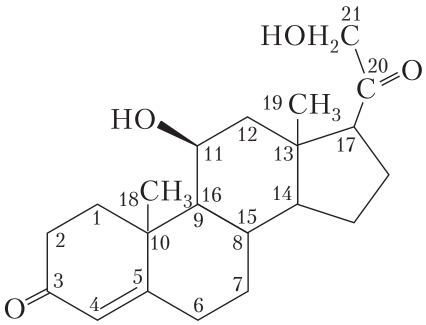


прегнан

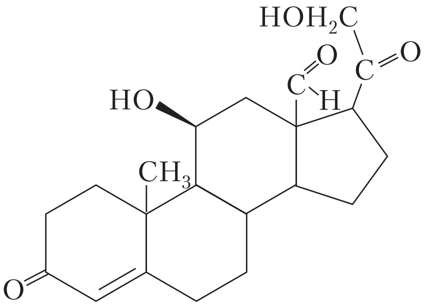
Это семейство гормонов состоит из двух основных групп: кортикостероидов (гормонов коры надпочечников) и прогестинов (гормонов яичников и плаценты).

Кортикостероиды — C_{21}-стероиды, характеризующиеся наличием в кольце *А* одной двойной связи в положении C_4, оксогруппы в положениях C_3 и C_{20} и гидроксильной группы в положении C_{21}. Проявление их специфической гормональной активности обеспечивает $C_{17}\beta$-оксиацетоновая цепь. Кроме того, существенно усиливает гормональные свойства всех кортикостероидов гидроксигруппа в положении C_{11}. В молекулах кортикостероидов могут присутствовать также гидроксильные группы в положениях $C_{17}\alpha$, $C_1\alpha$, $C_{18}\beta$ и альдегидная группа в положении C_{13}. За усиление специфической биологической активности и обеспечение высокой степени сродства гормонов к соответствующим клеточным рецепторам ответственны, помимо $C_{17}\beta$-гидрооксиацетоновой и C_{11}-гидроксигруппы, C_{13}-альдогруппа и, вероятно, строение кольца *А*.

По биологической активности кортикостероиды делят на глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Представителем глюкокортикоидов является кортикостерон, минералокортикоидов — альдостерон:



кортикостерон



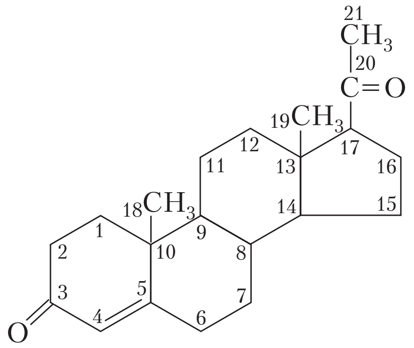
альдостерон
(11β,21-дигидрокси-3,20-диоксо-прегнен-4-аль-19)

Глюкокортикоиды — мощные регуляторы углеводного и белкового обменов. Кроме того, они повышают устойчивость организма к различным раздражителям, а также в больших дозах оказывают противовоспалительное и антиаллергическое действие.

Минералокортикоиды стимулируют задержку Na^+-ионов в крови и выведение K^+- и H^+-ионов. Альдостерон в норме является единственным секретируемым корой надпочечников минералокортикоидом. Предполагают, что образование альдостерона надпочечниками в процессе эволюции произошло вследствие усиления минералокортикоидных свойств кортикостерона путем введения в его структуру C_{13}-альдогруппы.

Прогестины (гестагены) — женские половые гормоны, участвующие в регуляции менструального цикла, индукторы созревания ооцитов, а также регу-

ляторы развития беременности. Главным гестагенным гормоном является прогестерон



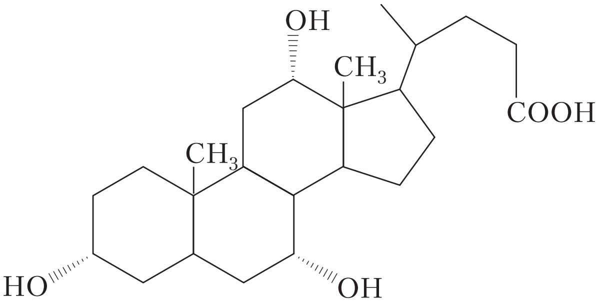
прогестерон
(прегнен-4-дион-3,20)

В отличие от кортикостероидов прогестины не имеют гидроксильных групп у атомов C_1 и C_{21}.

Синтетические аналоги гестагенов, имеющие пространственную конфигурацию, близкую к конфигурации прогестерона, вместе с эстрогенами широко используются как пероральные контрацептивы.

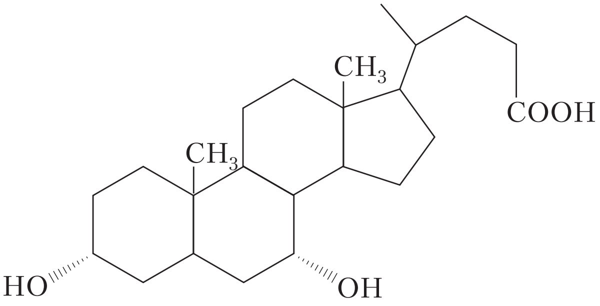
17.7.6. Желчные кислоты

Желчные кислоты являются производными углеводорода холана (см. табл. 17.4), у которого в положении C_{24} находится карбоксильная группа, относятся к 5β-стероидам, т.е. кольца *A* и *B* имеют *цис*-сочленение. Наиболее распространенной является холевая кислота



холевая кислота

Холевая кислота содержит три гидроксильные группы, располагающиеся в α-положении. У других холевых кислот отсутствует одна (две) OH-группа у атомов C_7 или C_{12}, например дезоксихолевая кислота



дезоксихолевая кислота

В организме желчные кислоты находятся обычно в виде амидов, т.е. производных по COOH-группе с аминокислотами глицином (гликохолевая кислота) и таурином ($H_2N–CH_2–CH_2–SO_3H$ — таурохолевая кислота).

Благодаря наличию гидрофобного стеранового кольца и гидрофильных полярных групп (OH, COOH, SO_3H), желчные кислоты обладают поверхностно-активными свойствами, эмульгируют жиры.

17.7.7. Производные холестана

К производным холестана относятся стерины и витамины группы *D*.

Стерины — производные холестана, которые обязательно в качестве заместителя содержат гидроксильную группу у атома C_3, т.е. они являются вторичными спиртами.

Холестерин — наиболее распространенный представитель стеринов, присутствующий во всех тканях животных организмов. В организме встречается как в свободном виде, так и в виде холестеридов — сложных эфиров с ВЖК; поступает в организм человека с животными жирами (около 400–500 мг ежесуточно), а также синтезируется из уксусной кислоты (ацетилКоА). У млекопитающих около 80 % холестерина синтезируется в печени, 10 % в тонкой кишке и 5 % в коже.

Холестерин — белое кристаллическое, оптически активное вещество, нерастворимое в воде, хорошо растворяющееся в хлороформе, ледяной уксусной кислоте.

В основе холестерина лежит ядро холестана, алифатический радикал у атома C_{17} включает восемь атомов углерода (см. рис. 17.2). Особенностью его структуры является наличие двойной связи в кольце *B* в положении C_5 и спиртовой

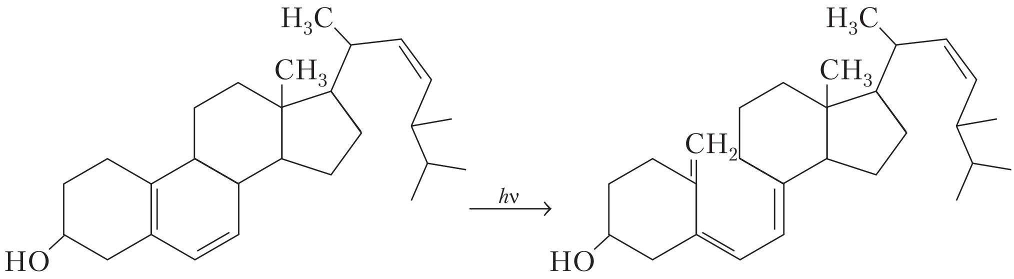
группы у атома C_3. Холестерин относится к 5α-стероидам; при гидрировании холестерина образуется холестанол (5α-стероид) и копростанол (5β-стероид).

Холестерин — важный компонент биологических мембран тканей животных организмов, является предшественником желчных кислот и стероидных гормонов, витамина D_3.

Нарушение обмена холестерина, приводящее к повышению его уровня в крови и тканях, является фактором риска развития атеросклероза.

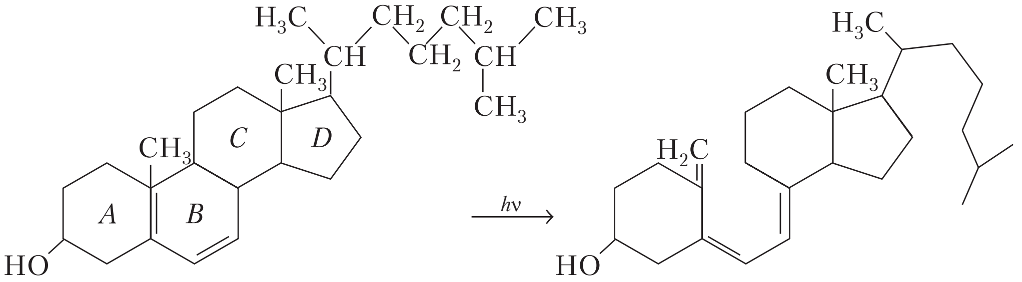
Витамины группы D относятся к жирорастворимым витаминам и являются регуляторами кальциевого и фосфорного обмена в организме человека. Недостаток этих витаминов может быть причиной развития рахита.

Первым из охарактеризованных витаминов этой группы был *витамин* D_2, или *кальциферол*, являющийся производным эргостерина — стерина растительного происхождения:



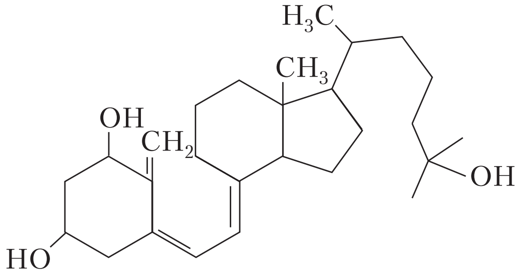
эргостерин кальциферол

Позднее был выделен *витамин* D_3, или *холекальциферол* — производное холестерола. С химической точки зрения холекальциферол отличается от холестерола раскрытым кольцом *B* и наличием системы двойных сопряженных связей:



7-дегидрохолестерол холекальциферол

Холекальциферол является предшественником для синтеза гормонально-активной формы витамина D_3 — 1,25-дигидроксихолекальциферола, образующегося в печени и почках в результате гидроксилирования



1,25-дегидроксихолекальциферол

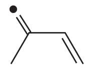
17.8. Терпены и терпеноиды

Терпены — широко распространенные в природе ненасыщенные углеводороды состава $(C_5H_8)_n$. Их мало в клетках тканей животных, но ими богаты эфирные масла растений (хвойные деревья, герань, роза, лаванда, ландыш, лимон, перечная мята и др.).

В 1920 г. Л. Ружичка выполнил ряд экспериментов, в результате которых было сформулировано *изопреновое правило*, согласно которому все терпены состоят из *n*-изопреновых звеньев, соединенных друг с другом по принципу «голова к хвосту»

$$H_2C{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CH{=}CH_2$$

изопрен
(2-метилбутадиен-1,3)



«голова» «хвост»

Изопреновое правило помогло определить структуру скелета сложных изопреноидов.

Терпены классифицируют по числу изопреновых звеньев в них (табл. 17.6).

Таблица 17.6

Классификация терпенов по числу изопреновых звеньев (*n*)

Тип	*n*	Число атомов углерода в молекуле
Монотерпены	2	10
Сесквитерпены	3	15
Дитерпены	4	20

Окончание табл. 17.6

Тип	*n*	Число атомов углерода в молекуле
Тритерпены	6	30
Тетратерпены	8	40

По числу циклов различают терпены ациклические, моно-, бициклические и т.д.

Терпенам обычно сопутствуют ***терпеноиды*** — кислородсодержащие производные терпенов (спирты, альдегиды, кетоны, сложные эфиры). Терпены и терпеноиды в индивидуальном состоянии (табл. 17.7) или в виде эфирных масел широко используются как компоненты парфюмерных композиций, пищевых эссенций и лекарственных средств.

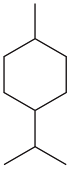
Таблица 17.7

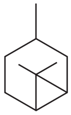
Наиболее важные представители терпенов

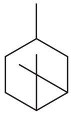
Тип (число изопреновых звеньев)	Название терпена (класс соединения)
Монотерпены (2):	
моноциклические	Лимонен (углеводород)
	Ментол (вторичный спирт)
бициклические	Пинен (углеводород)
	Камфора (кетон)
Дитерпены (4)	Ретинол (спирт)
Тритерпены (6)	Сквален (углеводород)
Тетратерпены (8)	β-Каротин (углеводород)

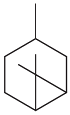
17.8.1. Монотерпены

Монотерпены, содержащие в структуре один цикл, называются моноциклическими, два цикла — бициклическими. Моно- и бициклические терпены являются производными углеводородов ментана, карана, пинана и камфана (борнана):

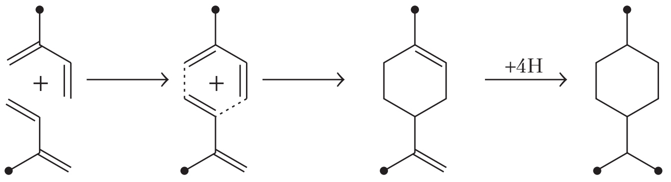

ментан


каран


пинан

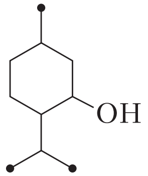

камфан

Ментан можно получить по реакции диенового синтеза из двух молекул изопрена (точки — метильные группы):



лимонен ментан

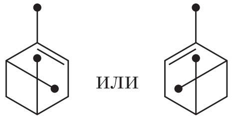
Лимонен содержится в лимонном масле и скипидаре. Кислородное производное ментана — ментол содержится в эфирном масле перечной мяты



ментол

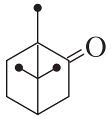
Ментол обладает антисептическим, успокаивающим и болеутоляющим действием, входит в состав валидола и мазей от насморка.

К производным бициклического монотерпена пинана относится α-пинен, который входит в состав скипидара, получаемого из живицы хвойных деревьев.



α-пинен

Камфора — широко известный бициклический кетон ряда камфана

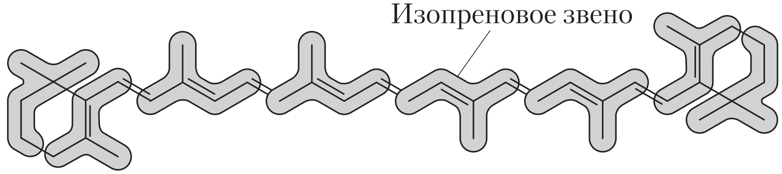


камфора

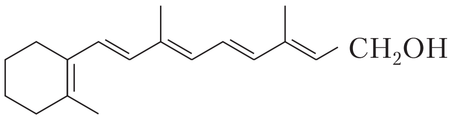
Камфора используется в медицине как стимулятор сердечной деятельности. В течение многих лет основным источником камфоры служило формозское камфорное дерево. В настоящее время ее синтезируют в промышленном масштабе из α-пинена. При этом происходит перегруппировка углеводородного скелета. За способность к перегруппировкам русский ученый Е.Е. Вагнер назвал бициклические терпены «химическими хамелеонами».

17.8.2. Дитерпены и тетратерпены

Ди- и тетратерпены рассматриваются вместе, потому что находятся в тесном биогенетическом родстве



β-каротин



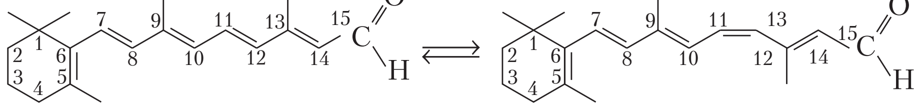
ретинол (витамин А)

β-*Каротин* — тетратерпен, красно-желтое вещество, обусловливающее цвет моркови, впервые был выделен из нее в 1831 г. В организме человека β-каротин является предшественником витамина А: расщепляется ферментативно с образованием двух молекул — дитерпена и ретинола (витамина А).

При недостатке витамина А происходит исхудание, задержка роста и снижение сопротивляемости организма инфекционным заболеванием, наблюдается сухость (ксерофтальмия), отек, размягчение и изъязвление (кератомаляция) роговицы глаза. К наиболее ранним проявлениям недостатка витамина А относится ночная или «куриная» слепота, при которой нарушается нормальная функция палочек сетчатки (зрительных рецеторов, чувствительных к сумеречному свету).

Различные молекулярные стадии возбуждения зрительных рецепторов были детально изучены американским биохимиком Дж. Уолдом и его коллегами. На первой стадии витамин *А*, или *цис*-ретинол, окисляется, превращаясь в физиологически активный альдегид витамина А — 11-*цис*-ретиналь, который соединяется с белком палочек сетчатки — опсином, в результате образуется родопсин, или зрительный пурпур (рис. 17.13).

При поглощении энергии света происходит фотоизомеризация ретинального компонента родопсина и он полностью переходит в более устойчивый *транс*-ретиналь:



11-*транс*-ретиналь 11-*цис*-ретиналь

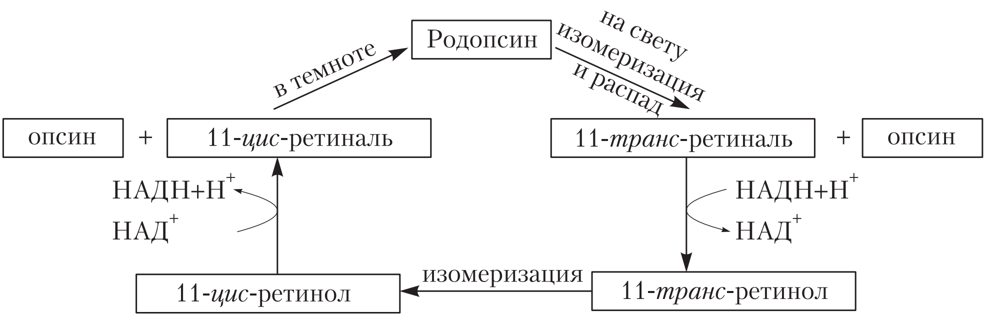
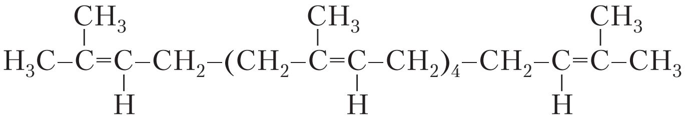


Рис. 17.13. Стадии возбуждения зрительных рецепторов

Данная реакция сопровождается изменением конфигурации ретиналя и служит пусковым механизмом, обеспечивающим возбуждение палочек сетчатки и зрительное восприятие.

17.8.3. Тритерпены. Биогенетическое родство терпенов и стероидов

Представителем ациклических тритерпенов является сквален $C_{30}H_{50}$.



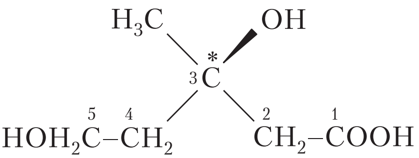
сквален

Впервые сквален был выделен из печени акулы. В небольших количествах обнаружен и в растительных маслах (амарантовом, оливковом, хлопковом, льняном), а также в масле из зародышей пшеницы.

Поскольку сквален является исходным веществом для синтеза холестерина — представителя группы стеринов, то он выступает связующим звеном между терпенами и стероидами.

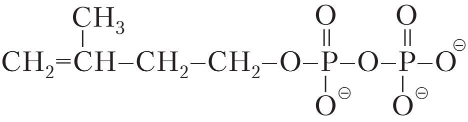
Сквален содержится почти во всех живых организмах, но в небольших количествах. Однако у акул его накапливается довольно много, потому что акула — одно из немногих позвоночных животных, у которого сквален не претерпевает превращения в холестерин.

Биосинтез сквалена осуществляется из мевалоновой кислоты, являющейся оптически активной 3(*R*)3-метил-3,5-дигидроксипентановой кислотой



(*R*)3-метил-3,5-дигидроксипентановая кислота

Эта кислота образуется в результате конденсации трех молекул ацетил-КоА. В организме человека и высших растений ферментативно с затратой трех молекул АТФ она превращается в изопентилпирофосфат:

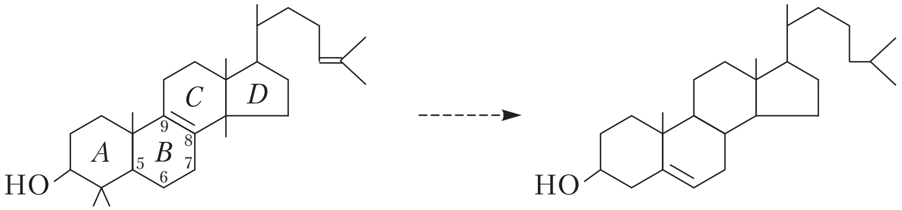


изопентилпирофосфат

Из двух молекул изопентилпирофосфата образуется геранилпирофосфат (содержит 10 атомов углерода), который ферментативно взаимодействует с еще одной молекулой изопентилпирофосфата и превращается в фарнезилпирофосфат (15 атомов углерода), а из двух молекул фарнезилпирофосфата образуется сквален.

Ферментативный биосинтез холестерина, содержащего 27 атомов углерода, является одним из самых длинных и сложных анаболических процессов. В настоящее время установлена следующая цепь биосинтеза холестерина, включающая несколько ступеней (образование промежуточных соединений может происходить и другими способами):

- превращение трех молекул ацетил-КоА в молекулу мевалоновой кислоты;
- превращение мевалоновой кислоты в активный изопентенилпирофосфат;
- образование сквалена из шести молекул изопентенилпирофосфата;
- циклизация сквалена под влиянием сквален-оксидоциклазы с образованием ланостерина;
- превращение ланостерина в холестерин



ланостерин (C_{30}) холестерин (C_{27})

Процесс превращения ланостерина в холестерин включает ряд реакций, сопровождающихся удалением трех метильных групп, насыщением двойной связи в боковой цепи, перемещением двойной связи в кольце *B* из положения C_8 в положение C_5.

Литература

Безуглов, В.В. Липиды и рак: Очерки липидологии онкологического процесса / В.В. Безуглов, С.С. Коновалов. СПб. : Прайм-Еврознак, 2009.

Бендер, М. Биоорганическая химия ферментативного катализа / М. Бендер, Р. Бергерон, М. Комияма; пер. с англ. М. : Мир, 1987.

Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. М. : Медицина, 2004.

Бокуть, С.Б. Молекулярная биология. Молекулярные механизмы хранения, воспроизведения и реализации генетической информации / С.Б. Бокуть, Н.В. Герасимович, А.А. Милютин. Минск : Выш. шк., 2005.

Бохински, Р. Современные воззрения в биохимии / Р. Бохински; пер. с англ. М. : Мир, 1987.

Бышевский, А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. Екатеринбург : Уральский рабочий, 1994.

Дюга, Г. Биоорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов / Г. Дюга, К. Пенни; пер. с англ. М. : Мир, 1983.

Ингольд, К.К. Теоретические основы органической химии / К.К. Ингольд; пер. с англ. М. : Мир, 1973.

Комов, В.П. Биохимия / В.П. Комов, В.Н. Шведова. М. : Дрофа, 2004.

Ленинджер, А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / А. Ленинджер; пер. с англ. М. : Мир, 1974.

Овчинников, Ю.А. Биоорганическая химия / Ю.А. Овчинников. М. : Просвещение, 1987.

Органическая химия. В 2 кн. / В.Л. Белобородов [и др.]; под ред. Н.А. Тюкавкина. М. : Дрофа, 2008.

Сайкс, П. Механизмы реакций в органической химии / П. Сайкс; пер. с англ. М. : Химия, 1973.

Степанов, В.М. Молекулярная биология. Структура и функции белков / В.М. Степанов. М. : Наука, 2005.

Страйер, Л. Биохимия. В 3 т. Т. 1 / Л. Страйер; пер. с англ. М. : Мир, 1984.

Структурная биохимия: учеб. пособ. / О.И. Губич [и др.]; под. ред. И.В. Семак. Минск : БГУ, 2011.

Тюкавкина, Н.А. Биоорганическая химия / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков, С.Э. Зурабян. М. : Гэотар-Медиа, 2009.

Уотсон, Дж. Молекулярная биология гена / Дж. Уотсон; пер с англ. М. : Мир, 1967.

Чичибабин, А.Е. Основные начала органической химии. В 2 т. / А.Е. Чичибабин. М. : Госхимиздат, 1963.

Эмануэль, Н.М. Курс химической кинетики / Н.М. Эмануэль, Д.Г. Кнорре. М. : Высш. шк., 1984.

Указатель

А

Агликоны *289*
Аденин *276*, *411*
Аденозин *414*
Аденозиндифосфат (АДФ) *419*
Аденозинмонофосфат (АМФ) *419*
Аденозинтрифосфат (АТФ) *218*, *418*, *419–421*
Адреналин *110–111*, *237*, *360*
Адренокортикоидный гормон (АКТГ) *377–378*
Азотистые основания *411–412*
Активированный комплекс *140*
Активные формы кислорода *462*
Аланилвалин *371–372*
Аланин *343*, *344*
Алкадиены *158–159*
Алкалоиды *277–283*
  классификация *278*
  пуринового ряда *275*
  реакции солеобразования *278–279*
Алканы *148*
Алкены *148*
Алкилгалогениды *166–173*
Алкилирование
  азотистых оснований *437*
  аминов *190*
  бензола *163*
  спиртов *169*
  тиолов *169*
Алкилирующий агент *169*
Алкины *148*
Альбумин *403*
Альдегиды *193–206*
Альдозы *293*
Альдоль *203*
Альдольная конденсация *202*
Альдольное присоединение *202–203*
Альдоновые кислоты *312*
Альдостерон *482*
Амид карбоновой кислоты *220*
Амилоза *330*
Амилопектин *331*
Амин *188–192*
  N-Алкилирование *190*
  N-ацилирование *190*
  дезаминирование *192*
  окисление *191*
  реакционный центр *189*
  реакция присоединения-отщепления *191*
п-Аминобензойная кислота (ПАБК) *248*
Аминогруппа *189*, *357*
Аминокислотная последовательность *406*
Аминокислоты *237–244*, *342*
  N-ацильные производные *357*
  биогенные *342*
  качественные реакции *355–356*
  кислые *354*
  классификация *346–347*
  N-концевые *365*
  С-концевые *365*
  незаменимые *348*
  нейтральные *353*
  осно́вные *354*
  протеиногенные *342*
  расщепление рацематов *349*
  реакционный центр *350*
  D-ряда *343*
  состав *406*
  стереоизомерия *343–346*
  характер бокового радикала *342*
  химические свойства *350*
  энантиомеры *343*
Аминосахара *316–317*
Аминоспирта *235–237*
Аминофенолы *235–237*, *250*
Аммонолиз *226*
Амфотерность *114–115*, *132*, *350–352*
Анаболизм *481*
Анаболические стероиды *481*
Анальгин *266*
Ангидриды *220–221*
Андаксин *211*
Андрогены *480–481*
Андростан *477*
Анестезин *249*
Анилин *131*, *188*
Аномеризация *298*
Аномерный эффект *305*
Аномеры *298*
Антиароматические соединения *63*
Антиметаболиты *252*

Антиоксидантные системы *464*
Антиоксиданты *187*
Антипирин *266*
Антоцианидины *288*
Антоцианы *288*
Апуринизация *436*
Аргинин *346*
Арены (ароматические углеводороды) *62–70*, *150*
Арилгидразин *201*
Ароматичность
  аренов *63–67*
  гетероциклических систем *69–70*, *258*
  небензоидных систем *68*
Аспарагин *345*
Аспартам *381*
Аспирин *251*
Атом азота
  пиридиновый *267*
  пиррольный *69*, *261*
Атомные орбитали (АО) *34*
Атом углерода
  аномерный *298*
  асимметрический *96*, *99*
Атропин *282*
Ауроны *288*
Ацетали *198*
Ацетилкофермент А *227*
Ацетилхолин *236*
Ацетон *248*
Ацетоуксусный эфир *218*, *246*
Ацилирование
  аминов *190*
  аминокислот *357*
  бензола *164*
  спиртов, тиолов *181*
Ацилфосфаты *227*
Ацилы *220*

Б

Барбитал *273*
Барбитураты *273*
Белки *363*, *381–408*
  гидролиз *370*
  глобулярные *402*
  денатурация *401*
  кислотно-осно́вные свойства *366–369*
  классификация *402–404*
  простые *403*
  сложные *403*
  структура *385–401*, *405–408*
  фибриллярные (нитевидные) *402*
Бензальдегид *206*
Бензол *159–165*
  алкилирование *163*
  ацилирование *164*
  галогенирование *160–161*
  нитрование *161*
  сульфирование *162*
Биополимеры *336*
Бромизовал *211*
Бутадиен-1,3 *158–159*

В

Вазопрессин *377*
Валин *344*
Ванилин *272*
Взаимодействия
  гидрофобные *384*
  диполь-дипольные *84*
  электростатические (ионные) *35*, *384*
Витамины
  А *62*, *489*
  B_6 *271*
  B_{12} *263*
  С *317–319*
  группы D *485–486*
  группы F *444*
  PP *271*
Водородные связи *55–56*, *216*, *384*
Воски *446–447*
Восстановительное аминирование *348*

Г

D-Галактоза *296*
Галактозамин *317*
Галогенирование *157*
  бензола *160–161*
  карбоновых кислот *217–218*
Галогенопроизводные углеводородов *166–173*
Ганглиозиды *459*
Гексахлорциклогексан *152*
Гем *395*
Гемоглобин *395*

Гепарин *335*
Героин *281*
Гесперидин *291*
Гетерополисахариды *334–336*
Гетероциклические соединения *254–276*
Гиалуроновая кислота *334*, *340*
Гибридизация
    атомных орбиталей *48–53*
    нуклеиновых кислот *435*
Гидратация *155–156*
Гидрид-ион *183*, *197*
Гидриндан *474*, *475*
Гидрирование *157*, *261–262*
Гидрогалогенирование *153–155*
Гидрокарбонат-ион *210*
Гидроксикислоты *237–244*
Гидроксильная группа *173*
Гидроксинитрохинолин *272*
Гидролиз
    амидов *221*, *370*
    ангидридов *221*
    ацеталей *199*
    белков *370*
    галогенгидридов *221*
    гликозидов *308*
    иминов (оснований Шиффа) *200*
    липидов *461*
    нуклеиновых кислот *410–411*
    нуклеозидов *414*
    нуклеотидов *418*
    пептидов *370*
    полуацеталей *198*
    сложных эфиров *226*, *461*
Гидрохинон *233*
Гиперконъюгация *72–73*
Гипоксантин *275*
Гистамин *264*
Гистидин *264*, *345*
Гистоны *432*
Гликаны *328*, *328–329*
Гликоген *332*
Гликозаминогликаны *334*
Гликозидная группа *298*
Гликозидный гидроксил *306*
Гликозиды *306–308*, *320*
Гликоли *452*
Гликолипиды *458*
Гликопротеин *336*
Глицерин (глицерол) *444*
Глицерофосфолипиды *454–456*
Глицин *344*
Глобулин *403*
Глутамин *345*
Глутатион *379*
Глюкоза *296*
Глюкозамин *316*, *317*
Глюкокортикоид *482*
Глюкопираноза *91*
Гомологическая разность *25*
Гомологический ряд *25*
Гомополисахариды *329–333*
Гонадолиберин *376*
Гонан *474*
Гормоны *374*, *375–381*
    андрогенные *480–481*
    гипоталамуса *375*
    гипофиза *376*
    поджелудочной железы *379*
    половые (эстрогенные) *479–480*
    стероидные *481*
Грамицидин *381*
Групповые вещества крови *337–339*
Гуанин *276*, *411*
Гуанозин *416*
Гуанозинтрифосфат *418*

Д

Дегидратация
    внутримолекулярная *180*
    межмолекулярная *178*
Дегидрирование *183*
Дезаминирование *358*
    азотистых оснований *436*
    аминов *192*, *358–359*
    неокислительное *358*
    окислительное *359*
Дезоксирибоза *317*, *413*
Дезоксисахара *317*
Дезоксицитидин *416*
Декалин *474*
Декарбоксилирование
    аминокислот *359–360*
    дикарбоновых кислот *219*
    уроновых кислот *313*
Декстраны *333*
Декстрины *330*

Денатурация
белков *401*
нуклеиновых кислот *435*
Диамины *230*
1,3-диаксиальное взаимодействие *89*
Диастереомеры *100–102*
Дигидроурацил *412*
Дикарбоновые кислоты *219*, *233–235*
Дикетопиперазины *240–241*, *362*
Диосмин *291*
Дипальмитоилфосфатидилхолин *457*
Дипептиды *364*
Диполь *54*, *364*
Дисахариды *320–328*
Дитерпены *489*
Диэтилстильбэстрол *479*
ДНК *409*, *429–438*
конформационные формы *431*
правила Чаргаффа *430*
Домены *392*
Дофамин *360*
Дульцит *311*

Е

Ендиольная форма *314*
Енолизация *202*

Ж

Желчные кислоты *483–484*
Жирные кислоты (высшие) *442–444*
насыщенные *443*
незаменимые *444*
ненасыщенные *443*
цис-транс-изомеры *444*
Жирорастворимые витамины *442*
Жиры. *см. Триацилглицеролы*

З

Заместители
I рода *164*
II рода *165*
аксиальные *88*, *304*
ориентирующее действие *164–165*
старшинство *27*
экваториальные *88*, *304*
электроноакцепторные *73–74*
электронодонорные *73–74*
Замещение
нуклеофильное *170–172*
электрофильное *160*

И

Изолейцин *344*
Изомерия *18*
Изомеры *18*
конфигурационные *77*, *99*
конформационные (конформеры) *77–91*
пространственные. *см. Стереоизомеры*
структурные (изомеры строения) *18*
цис-, *транс-* *103*, *364*
Изопрен *486*
Изопреновое звено *486*, *489*
Изопреноиды *486*
Изоэлектрическая точка *351*, *367*
Имины *201*
Иммуноглобулины *337*
Инверсия цикла *90*
Индол *257*, *263*
Индуктивный эффект *71*
Инсулин *379*
Иодное число *449*
Иодоформ *204*
Ионогенные группы *346–347*

К

Кальциферол *485*
Камфора *488*
Каран *487*
Карбоанион *146*
Карбобензокси-группа *371*
Карбобензоксихлорид *371*
Карбокатион *145*
Карбоксилат-ион *213*, *218*
Карбоксильная группа *212*
Карбонильная группа *193–195*
Карбонильные соединения *193–194*
Карбоновые кислоты *208–228*
Каротины *62*, *489*
Катехины *288*
Керазин *459*
Кетозы *293*
Кетонокислоты *244–248*
Кетоны *193*

Кислота
  акриловая (пропеновая) *156*
  арахидоновая *444*, *470*
  аскорбиновая (витамин С) *317–319*
  аспарагиновая *345*
  ацетилсалициловая (аспирин) *251*
  ацетоуксусная *248*
  барбитуровая *273*
  бензойная *214–215*
  Брёнстеда *113–119*
  винная *244*
  гидроксимасляная *248*
  гликоновая *311*
  гликуроновая *312*
  глутаминовая *345*
  изолимонная *243*
  изоникотиновая *272*
  индолилуксусная *264*
  карбаминовая *211*
  кротоновая *241*
  лимонная *243–244*
  линолевая *444*
  линоленовая *444*
  Льюиса *133–135*
  мевалоновая *490*
  молочная *240*, *242*
  мочевая *275*
  муравьиная *214*
  нейраминовая *319*
  никотиновая *271*
  α-оксоглутаровая *244*
  пектовая *333*
  пировиноградная *242*, *247*
  простановая *469*
  салициловая *250–251*, *313*
  сиаловая *319*
  сульфаниловая *251–253*
  угольная *210*
  уроновая *313*
  фолиевая *252*
  L-фосфатидная *455*
  фосфоенолпировиноградная *247*
  фумаровая *241*
  щавелевая *216*
  щавелевоуксусная *243*, *247*
  яблочная *241*, *243*
Кислотность *120–128*
Кислотный катализ *216*
Кислотный центр *121*
Кокаин *283*
Коллаген *402*
Комплексы
  n-комплексы *41*
  π-комплексы *41*, *153*
  σ-комплекс *153*
Комплементарность *109*, *429–431*
Комплементарность оснований *430*
Комплементарные пары *429–430*
Конденсация
  альдольная *202*
  сложноэфирная *217*
Константа
  кислотности *115*
  основности *116*
  равновесия реакции *116*
Конфигурационный стандарт *97*
Конфигурация *77*, *99*
  истинная *105*
  относительная *97*
  плоскостная (тригональная) *50*, *364*
  тетраэдрическая *49*
  цис-транс- *363–364*
Конформации *77*
  ванны (лодки) *88*
  вырожденные *80*
  гетероциклов *91*
  заслоненные *80*
  заторможенные *80*
  кресла *88*, *304*
  нуклеозидов *414*
  скошенные (гош-) *82*
  циклов *304*
Конформер *82*
Конъюгация *57*
Кортикоиды *482*
Кортикостероиды *482*
Кортикостерон *482*
Кофеин *282*
Кофермент
  А *452*
  Q *207*
Краун-эфиры *232*
Крахмал *330*
Ксантин *275*
Ксилит *231*, *311*

Л

Лактамы *242*
Лактиды *240*
Лактоза *323–324*
Лактоны *242*
Лактулоза *324*
Ланолин *447*
Лейкотриены *472*
Лейцин *344*, *391*
Лидокаин *249*
Лизин *346*
Лимонен *488*
Липиды *440–491*
  амфифильные (дифильные) *442*
  классификация *440–442*
  компонентный состав *441–442*
  мономеры *441*
  неомыляемые *442*
  омыляемые *441*
  простые *441*, *446*
  регуляторные *440*
  резервные *440*
  сложные *441*, *453*
  структурные *440*
Липоксины *473–474*
Липотропины *378*

М

Малоновый эфир *273*
Мальтоза *321*
Маннит *311*
Маргарин *452*
Масла *449*
Мезомерный эффект *71–72*
Ментан *487*, *488*
Ментол *488*
Мепробамат *211*
6-Меркаптопурин *438*
Метан *94*
Метионин *344*
Метод
  валентных связей *37–41*
  ЛКАО *44*
  молекулярных орбиталей *41–45*
  Эдмана *356*, *406*
Механизм реакции *142*
Минералокортикоиды *482*
Миоинозит *232*
Мирицилпальмитат *446*
Молекулярные модели *77*
Молекулярные орбитали *41–45*
Моносахариды *292*, *293–320*
  классификация *293–297*
  реакционные центры *297–298*
  стереоизомерия *293–297*
  таутомерия *298–302*
  циклические формы *298*
Морфин *280–281*
Мочевина *211*
Мутагены *438*
Мутаротация *302*
Муцины *337*
Мыла *450–451*

Н

Налорфин *281*
Напряжение
  ван-дер-ваальсово *80*
  торсионное *80*
  угловое (байеровское) *86*
Нейромедиаторы *374*
Нероболил *481*
Никотин *280*
Никотинамид *271*
Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) *197*, *271*, *421*
Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) *271*, *421*
Нингидрин *355*
Нитрование
  бензола *161*
  фурана *261*
Новокаин *131*, *249*
Номенклатура
  гетероциклов *255–257*
  систематическая ИЮПАК *25*, *28–31*
  заместительная *26–28*
  радикало-функциональная *31–32*
  стереохимическая *97–100*, *104–107*
Норадреналин *237*
Нуклеиновые кислоты *409–439*
  вторичная структура *423*, *429–431*
  гибридизация *435*
  гидролиз *410–411*
  денатурация *435*

первичная структура *422–423*
ренатурация *435*
Нуклеозидполифосфаты *419–421*
Нуклеозиды *413–416*
ангидридные связи *420*
гидролиз *414*
конформации *414*
сложноэфирные связи *420*
Нуклеопротеины *409–410*
Нуклеосома *432*
Нуклеотидный состав *410–413*
Нуклеотиды *416–418*
гидролиз *418*
структурная формула *417*
Нуклеофильность *134*, *168*
Нуклеофильный центр *189*
Нуклеофуг *145*

О

Окисление
алкенов *158*
альдегидов *205*
аминов *191*
ароматических соединений *159–160*
гидроксикислот *242–243*
гомологов бензола *159–160*
карбонильных соединений (альдегидов) *205–206*
насыщенных жирных кислот (β-окисление) *453*
ненасыщенных жиров *452–453*
пероксидное *462–467*
спиртов *182–183*
тиолов *183*, *361*
фенолов *186–187*
ферментативное *467–469*
Оксалаты *216*
Оксилипины *468*
Окситоцин *377*
Оксогруппа *193*
Оксокислоты *244–248*
Олигопептиды *364*
Олигосахариды *292*, *320–328*
Опсин *489*
Оптическая активность *96*, *97*
Оптические изомеры *76*, *92*
Органический радикал *26*
Ориентанты. *см. Заместители*
Орнитин *277*
Основания *113*
n-основания *129*
π-основания *128*
Брёнстеда *113–119*
Льюиса *133–135*
Шиффа *200–201*
Основность *116*
гетероциклов *258*
Осно́вный центр *129*

П

Папаверин *281–282*
Параформ *204*
Парацетамол (ацетаминофенол) *250*
Пектиновые вещества *333*
Пентозы *293*
Пептидная группа *363*
Пептиды *363*
аминокислотная последовательность *366*
гидролиз *370*
ионные формы *368*
кислые *367*
нейтральные *368*
осно́вные *367*
пространственное строение *364*, *365*
регуляторный *374*
синтез *370–373*
Пептоиды *374*
Переаминирование аминокислот *348–349*
Перегруппировка Амадори *315*
Пероксид водорода *465*
Пиколины *270*
Пинан *487*
Пинен *487*
Пиразол *257*, *265–266*
Пиразолин *265*
Пиразолон-5 *265*
Пиранозный цикл *298*
Пиридин *70*, *267*
Пиридоксаль *271*
Пиридоксальфосфат *271*
Пиримидин *267*, *272*
Пирокатехин *184*, *233*
Пиррол *69*, *257*, *260*
Пирролидин *261*, *262*
Плазмалогены *456*

Полигликозиды *328*
Полиены *62*
Полипептиды *364*
Полисахариды *292*, *328–336*
Полуацетали *198*
Полутиоацетали *199*
Поляризованный свет *96*
Поляризуемость *122*
Полярность связи *53–55*
Полярный эффект *73*
Порфины *263*
Порфирины *263*
Правило
  Зайцева *172*
  изопреновое *486*
  Марковникова *154*
  «оксикислотный ключ» *101*
  Попова *205*
  Хюккеля *63*
  Чаргаффа *430–431*
Прегнан *477*, *481*
Прогестерон *483*
Прогестины *482*
Прогоркание жиров *462*
Пролин *263*, *344*
Пропан *151*
Пропаналь *203*
Простагландины *469*
Простаноиды *468*
Простациклины *468*, *471*
Протеогликаны *339*
Протопорфирин *395*
Пурин *274*

Р

Радикалы
  боковые *342*
  органические *26*
  свободные *138*, *144*
Радикальная реакция *150*
Рацемат (рацемическая смесь) *100*
  расщепление *107–108*
Реагенты *139*
  в окислительно-восстановительных реакциях *144*
  нуклеофильные *133*, *145–146*, *218*
  радикальные *144*
  электрофильные *146*
Реактив
  Бенедикта *314*
  Толленса *205*, *314*
  Фелинга *205*, *314*
Реакции
  азосочетания *192*
  алкилирования *309*
  ацилирования *310*, *357*
  биуретовая *356*
  восстановления *197*, *311*
  галогенирования *217*
  гидролиза *221*
  дезаминирования *192*
  диазотирования *192*
  дисмутации *205*
  диспропорционирования *205*
  замещения *142–143*
  ионные (гетеролитические) *145–146*
  кислотно-осно́вные *144*
  конденсации *202–203*
  ксантопротеиновая *356*
  нуклеофильного присоединения *196*
  окислительно-восстановительные *144*, *205–206*, *290*
  перегруппировки (изомеризации) *143*
  полимеризации *204*
  присоединения *143*, *198–200*
  присоединения-отщепления *191*, *200–201*
  радикальные (гомолитические) *144*, *150–153*
  региоселективные *150*
  согласованные (синхронные) *146*
  цианидиновые *289*
  электрофильные *153–159*
  элиминирования (отщепления) *172*
  этерификации *224*, *358*
Реакционная способность *136*
Реакционный центр *136*, *167*
  альдегидов, кетонов *194–195*
  аминов *189*
  аминокислот *350*
  карбоновых кислот *212–213*
  кислотный *175–176*, *202–204*, *309*
  моносахаридов *297–298*, *306*
  осно́вный *176–177*, *195*
  спиртов, тиолов *174–175*
  фенолов *185*

электрофильный *168–169*, *177–179*, *196–201*, *306–308*
Реакция
Канниццаро — Тищенко *205*
Кляйзена *217*
Фриделя — Крафтса *163–164*
Эдмана *356*, *406*
Юрьева *262*
Резонансные структуры *59*
Резорцин *184*
Ренатурация *435*
Ретиналь *62*, *489*
Ретинол *62*, *489*
Ретроальдольный распад (альдольное расщепление) *203*
Рибоза *413*
Рибонуклеозиды *413–414*
РНК *409*
Si-РНК *428–429*
малые ядерные *427–429*
матричные *425–426*
рибосомные *426–427*
транспортные *424–425*
Родоначальная структура *26*, *28*
Родопсин *489*
Рутин *287*

С

Салицитат натрия *251*
Салол (фенилсалицилат) *251*
Сахароза *324*
Связь
π-связь *39*
σ-связь *39*
аксиальная *88*
ангидридная *371*, *420*
«банановая» *86*
биполярная (семиполярная) *41*
водородная *55–56*, *216*, *384*
гликозидная *306*, *320*, *328*
делокализованная *57*
дисульфидная *384*
длина *46*
донорно-акцепторная (координационная) *40–41*
ионная *35–36*
ковалентная *18*, *36*, *383*
линия *47*
локализованная *57*
направленность *46–53*
насыщаемость *46*
нековалентная *384*
пептидная (амидная) *363–364*, *383*
полярность *53–55*
сложноэфирная *420*
угол *47*
экваториальная *88*
энергия *45–46*
Секвенатор *407*
Сердечные гликозиды *478*
Серин *344*
Серотонин *263*
Симметрия *93–94*
Син(sn)-конформация *414*
Синтез пептидов *370–373*
Синэстрол *479*
Скатол *264*
Сквален *490*
Соединения
алициклические *22*
ароматические *22*, *68*
гетерофункциональные *25*, *230*, *235–253*
гетероциклические *23*, *254–276*
карбоциклические *22*
монофункциональные *24*
полифункциональные *24*, *230–235*
циклические *22*
Солеобразование *215–216*
Соль арилдиазония *192*
Соматостатин *376*
Сопряжение *57–70*, *130–132*
Сорбит *231*, *311*
α-Спираль *386*
Спирты *173–183*
высшие *445–446*
многоатомные *231*, *444–446*
окисление *182*
реакционный центр *174*
электрофильный центр *177*
Стереоизомерия *75–112*
конфигурационная *92–108*
конформационная *75*, *79–91*
Стереоизомеры *76*, *474*
Стереоселективность *157*
Стереохимические ряды *97–100*

Стереохимия *75*
Стерины *484*
Стероиды *474–486*
    биосинтез *479*, *480*, *491*
    классификация *477–478*
    стереохимия *474–476*
Стрептоцид *252*
Структура
    α-спираль *386–387*
    β-поворот *389–390*
    β-структура *387*, *388–389*
    вторичная *386–390*
    молекулы *75*
    первичная *385–386*
    резонансная *59*
    супервторичная *390–391*
    третичная *391–394*
    четвертичная *395–396*
Стэкинг-взаимодействие *423*
Субстрат *139*
Сульфадиметоксин *252*
Сульфапиридазин *252*
Сульфгидрильные группы *361*
Сульфирование
    бензола *162*
    пиррола *260*
Сульфогруппа *162*
Сфингозин *445*, *457*
Сфингомиелины *458*
Сфингофософолипиды *457–458*

Т

Талидомид *111–112*
Таурин *362*
Таутомерия *202*
    аминно-иминная *412*
    кето-енольная *202*, *246*, *273–274*
    лактам-лактимная *242*, *273–274*
    моносахаридов *298–302*
    прототропная *259–260*
    сдвиг равновесия *299*
    цикло-оксо- *298*
Теобромин *282*
Теория переходного состояния *139–140*
Теофиллин *282*
Терпеноиды *487*
Терпены *486*
    бициклические *487*
    классификация *486–487*
    моноциклические *487–488*
Тестостерон *480*
Тетрагидрофуран *261*
Тетрапептиды *364*
Тетратерпены *489*
Тетрозы *293*
Тимидин *414*
Тимин *273*, *411*
Тиоацеталь *199*
Тиолы *174*, *175–183*
Тиофен *257*
Тиреолиберин *376*
Тирозин *345*
Торсионный угол *79*
Треонин *345*
Триацилглицеролы *448–453*
    гидрогенизация *452*
    гидролиз *450*
    масла *449–450*
    мыла *450–451*
    окисление *452–453*
    присоединение *451–452*
Триолеоилглицерол *452*
Трипептиды *364*
Триптамин *263*
Триптофан *263*, *344*
Тристеароилглицерол *452*
Тромбоксаны *470*
Тропоколлаген *402*
Тубазид *272*

У

Углеводороды *21*
    алициклические *22*, *149*
    ароматические *22*, *62*, *150*, *159*
    ациклические (алифатические) *21–22*, *148*
    гетероциклические *23*
    карбоциклические *22*
    непредельные (ненасыщенные) *20*
    предельные (насыщенные) *20*
    циклические *22*, *149*
Ультракаин *249*
Урацил *273*, *411*
Уреиды кислот *210*
Уретаны *211*
Уридин *415*

Ф

Фактор
  динамический *137*, *154*
  пространственный *137*
  статический *136*, *154*
  электронный *136*
Фенилаланин *344*
Фенилгидразоны *201*
Фенилизотиоцианат *407*
Фенилсалицилат (салол) *251*
Фенобарбитал (люминал) *273*
Феноксид-ион *185*
Фенолы *184–187*
  классификация *184*
  окисление *186–187*
  реакционные центры *185*
Феноляты *185*
Ферментативный биосинтез *491*
Ферменты *467–474*
  активный центр *394*
Фиброин *389*
Флаванонолы *286*, *288*
Флаваноны *285*, *287*
Флавоноиды *283–291*
Флавонолы *285*, *287*
Флавоны *283–291*
Фолдинг *397*
Формалин *204*
Формальдегид *206*
Формулы
  Льюиса *38*
  Ньюмена *80–81*
  проекционные Фишера *97*, *299*
  стереохимические *78*
  структурные *19*
  Хеуорса *299–300*
Фосфатидилнозитолы *455*
Фосфатидилсерины *455*
Фосфатидилхолины *455*, *456*
Фосфатидилэтаноламины *455*
Фосфоацилглицеролы *455*
Фосфолипиды *454–457*
Френозин *459*
Фруктоза *296*, *297*, *302–303*
Фтивазид *272*
5-Фторурацил *438*
Фукоза *317*
Функциональная группа *23*
  старшая *28*, *97*
Фуран *257*, *261*
Фуранозные циклы *298*, *300*

Х

Хелатообразование *272*, *355*, *467*
Химический процесс *142*
Хинин *280*
Хинолин *267*, *272*
Хиноны *206*
Хиральность *95*
Хиральный центр *96*, *99*
Холан *477*
Холевые кислоты *483–484*
Холестан *477*, *484–486*
Холестерин *445*, *484–485*, *491*
Хондроитинсульфаты *335*
Хроматин *433*
Хромосома *433–434*

Ц

Цвиттер-ион *350*
Целлобиоза *322*
Целлюлоза *332–333*
Церамиды *447*
Цереброзиды *458*
Цетилпальмитат *447*
Циклическая адениловая кислота (цАМФ) *419*
Циклическая гуаниловая кислота (цГМФ) *419*
Циклобутан *86*
Циклогексан *87*
Циклогексен *157*
Циклопентан *86*
Циклопропан *86*
Циклофосфаты *419*
Цистеин *183*, *345*
Цистин *183*
Цитозин *273*, *411*

Ш

Шапероны *399*

Э

Эйкозаноиды *467*
Электроотрицательность *53*
Электрофуг *146*
Элементы симметрии *92–95*
Энантиомеры *76*, *92*
Эндорфины *378*
Энергия
  связи *45–46*
  сопряжения *61–62*
Энкефалины *378*
Эпимеры *297*
Эргостерин *485*
Эстрогены *477*, *479–480*
Этазол *252*
Этан *19*, *20*
Этиловый спирт (этанол) *32*
Этинилэстрадиол *480*
Этоксид натрия *273*
Эффект
  аномерный *305*
  индуктивный *71*
  мезомерный *71–72*
  поля *73*